

Aus der Klinik für Frauenheilkunde
mit Poliklinik und Hebammenschule
der Universität Erlangen – Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. K. G. Ober

Das Mamma-Carcinom als Produktionsstätte von AFP, HCG und β -HCG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Brigitte Hornstein
aus Würzburg

1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik für Frauenheilkunde
mit Poliklinik und Hebammenschule
der Universität Erlangen – Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. K. G. Ober

Das Mamma-Carcinom als Produktionsstätte von AFP, HCG und β -HCG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Brigitte Hornstein
aus Würzburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Prof. Dr. H. Becker

Korreferent: Prof. Dr. K.G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 07.11.1983

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	S. 1
II. Physiologische und klinische Bedeutung der untersuchten Substanzen	
1. AFP - Alpha-Foetoprotein	S. 3
2. HCG - Humangonadotropin	
β - HCG — die β -Untereinheit des Humangonadotropins	S. 6
III. Material und Methoden	S. 12
IV. Statistische Auswertung	
Einfache Datenbeschreibung	S. 21
Transformierte (log normal) Daten	S. 23
Graphische Darstellung der Verteilung der Serumparameter	S. 25-28
Korrelationskoeffizientenbestimmung	S. 29
Univariate Varianzanalyse und Schrittweise Diskriminanzanalyse	S. 32
Berechnungen unter Mitberücksichtigung des Menopausenstatus der Frauen	S. 39
Berechnungen unter Mitberücksichtigung des Menopausenstatus der Frauen, sowie ihres Alters	S. 44
V. Diskussion	S. 47
Verhalten der einzelnen untersuchten Variablen	
1) AFP	S. 50
2) HCG und β -HCG	S. 54
VI. Zusammenfassung	S. 76
VII. Literaturliste	S. 77-83

I) Einleitung

Das Mamma-Carcinom ist das häufigste Carcinom bei Frauen in Westeuropa und in den USA, zugleich eine der unberechenbarsten Krebsgeschwülste überhaupt. Es kann sein, daß der Tumor schon sehr groß ist, aber noch nicht metastasiert hat, andererseits gibt es auch Fälle, in denen eine Streuung der Tumorzellen bereits zu einem Zeitpunkt erfolgt ist, zu dem die Primärgeschwulst gerade erst entdeckt wurde.

Trotz immer intensiverer Behandlungsmethoden und vieler Versuche einer gezielten Frühdiagnostik haben sich die Heilungschancen und die Überlebensrate bei dieser Krankheit seit Jahrzehnten nicht wesentlich verbessern lassen. Der Erkrankungsgipfel liegt noch immer zwischen 45 und 55 Jahren, doch wird ein Mamma-Carcinom zunehmend auch bei viel jüngeren Frauen diagnostiziert.

In den vergangenen Jahren hat sich das Gewicht beim Brustkrebs auf die Früherkennung verlagert. Keine der bisher üblichen diagnostischen Methoden erreicht dabei eine optimale Trefferquote. Die bisher gebräuchlichsten, die Palpation und die Mammographie, erreichen, selbst kombiniert angewandt, Erfolge von maximal 90%. Ist der Tumor erst einmal palpabel, hat aber in 40 - 50% der Fälle bereits eine Metastasierung in die Lymphknoten stattgefunden. Metastasen eines Mamma-Ca oder Rezidive nach Ablatio mammae oder sonstigen operativen Eingriffen werden auch heute noch in den meisten Fällen zu spät gefunden; gleichzeitig stellt die Mammographie z.B. für die Patientin eine nicht unerhebliche Strahlenbelastung dar, abgesehen davon, daß diese Art der Diagnostik z.T.



als unangenehm empfunden wird. Selbst bei den Risikopatientinnen (das sind Frauen, die schon einmal Brustkrebs gehabt haben, Frauen mit Brustkrebserkrankungen in der Familienanamnese, Frauen mit Mastopathie mit gesteigerten Epithelproliferationen und eventuell Zellatypien) möchte man daher nicht dauernd mammographieren, zumal nicht zuletzt von einigen Autoren in die Diskussion geworfen wird, daß durch zu häufiges Mammographieren ein radiogen induziertes Carcinom entstehen könnte. Man sucht aber nach einer Methode, die trotzdem eine verlässliche Aussage macht.

Zu wünschen wäre deshalb eine möglichst einfache und wenig invasive Methode zur Früherkennung von Primärtumoren des Mamma - Ca und von Metastasen bzw. Rezidiven, falls der Primärtumor bereits therapiert wurde.

In den letzten Jahren hat in der allgemeinen Tumordiagnostik immer stärker die Suche nach sogenannten carcinoembryonalen, bzw. carcinofoetalen Antigenen an Bedeutung gewonnen, vor allem von CEA, AFP und HCG, später auch von anderen Substanzen dieser Art. Bestünde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Neoplasmas und der Nachweisbarkeit eines dieser carcinofoetalen Antigene im Blut oder Urin des Patienten, dann ließe sich mit Hilfe einer Blutentnahme oder Urinprobe und anschließender Bestimmung der gefragten Werte im Serum (oder Urin) auf sehr elegante und vor allem für die Patienten sehr schonende und verlässliche Art Tumordiagnostik betreiben.

Dieser Zusammenhang ist bereits für einige Neoplasmen beschrieben worden, das Mamma-Ca fand dabei

aber nur am Rande Erwähnung. Es sollte dieser Zusammenhang deshalb ausdrücklich für das Mamma-Ca untersucht werden und zwar an Hand der Serumwerte von Prolaktin, CEA, AFP, HCG und β -HCG.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich nur mit den Ergebnissen von Untersuchungen der Serumwerte von AFP, HCG und β -HCG. Bis auf Ergebnisse, die auch Prolaktin und CEA miteinbeziehen, muß auf die Arbeit von C. Heuschmid verwiesen werden, der die Ergebnisse der Prolaktin- und der CEA-Bestimmung beschrieben hat.

II) Physiologische und klinische Bedeutung der untersuchten Substanzen

1) AFP - Alpha-Foetoprotein

AFP ist das erste α -Globulin, das im Serum von Säugern erscheint, zugleich eines der wichtigsten Serumproteine während der intrauterinen Entwicklung überhaupt. Im frühen Embryonalstadium dominiert AFP mengenmäßig alle anderen Serumproteine (im Gegensatz zum Erwachsenen, dessen Haupteiweißkomponenten im Serum Hämoglobin und Transferrin sind (1)). Im Foetal-leben scheint es die erst noch anlaufende Albuminbildung zunächst weitgehend zu ersetzen, verhält sich auch physiko-chemisch dem Albumin im Serum sehr ähnlich. Seine nachgewiesene Östrogenbindung wird als mögliche Schutzfunktion für den Foeten vor mütterlichen Östrogenen gedeutet. Auch bei der Organogenese des Foeten scheint es eine wichtige Rolle zu spielen; im Tierexperiment ließen sich jedenfalls nach Gabe eines Anti-AFP-Serums eine hohe Mortalitätsrate, so-

wie Mißbildungen und Dottersackschäden beobachten(21).

AFP wird von den Hepatozyten in der fetalen Leber, im Gastrointestinaltrakt und im Dottersack gebildet(13;20). Während der Schwangerschaft steigen die Werte für AFP im Serum kontinuierlich bis zur 32.SSW an(20), fallen dann ab und sind wenige Tage nach der Geburt schon nicht mehr nachweisbar. Die im Fruchtwasser gefundenen Werte sind dabei höher als die im mütterlichen Serum.

Ein AFP-Spiegel, der in der Schwangerschaft über die erwarteten Werte hinausgeht, sollte den Verdacht auf foetale Mißbildungen lenken, vor allem auf Anomalien des ZNS, z.B. Meningomyelozenen, besonders wenn eine gewisse Häufung von Mißbildungstendenzen in der Familie bekannt ist(43).

Über die AFP-Serumspiegel bei gesunden Erwachsenen liegen sehr unterschiedliche Angaben vor, von 2,6ng/ml(29) bis 20ng/ml(20;25;27;36) oder sogar bis 30ng/ml(30). Die meisten Autoren halten Werte über 10ng/ml(14), bzw. über 15 ng/ml im Serum für pathologisch(21;22;33;40). Für die von uns durchgeführten Untersuchungen galt als obere Grenze der Norm 10 ng AFP/ml Serum.

Deutlich höhere Serumkonzentrationen von AFP werden bisher, außerhalb einer Schwangerschaft, gehäuft bei Patienten mit Hepatom oder Teratomen beobachtet(1;2;13;18;20;22;26;30;32;37;39;41;42), wobei der Prozentsatz in bestimmten Gebieten besonders hoch ist (bei den Bantu-Negern in Uganda, bei Indern und bei Formosa-Chinesen zu jeweils ca. 90%), aber auch bei Patienten mit Virus-Hepatitis(38), bzw. bei Patienten mit histologisch eindeutig benign-

nen Veränderungen und manchmal bei solchen mit anderen Carcinomen als denen der Leber(42;45).

Es wird vermutet, daß die Bildung der carcino-fetalen Antigene bei gesunden Personen nach der Geburt deshalb nicht mehr stattfindet, weil das entsprechende Gen unterdrückt wird(21;38;39). Dieser Mechanismus scheint jedoch nicht vollständig zu funktionieren, da kleine Mengen der Antigene auch noch von Gesunden gebildet werden(38).

Eine gesteigerte Bildung von AFP bei Ca-Patienten wird in der Literatur zumeist mit der Vermutung erklärt, es habe eine Derepression des reprimierten Gens oder eine Deletion des Repressorgens stattgefunden, so daß die Synthese der carcino-fetalen Antigene wieder aufgenommen werden konnte(21;38;39).

Bezüglich der Entstehung AFP-produzierender Zellen bei Hepatompatienten werden eine Rückdifferenzierung der Leberzellen, ein Persistieren spezieller Hepatoblasten oder ein Verbleiben noch undifferenzierter Hepatozyten diskutiert, bei Teratompatienten die Entstehung eines Dottersackähnlichen Gewebes, das AFP, vergleichbar der Zeit während der Schwangerschaft, produziert(21;38).

Da einerseits AFP bei manchen Neoplasmen, z.B. dem primären Leberzell-Ca, gehäuft, aber nicht in 100% vorkommt, es andererseits auch bei manchen benignen Erkrankungen, vor allem denen der Leber, nachweisbar ist, bietet sich die Messung der AFP-Werte im Serum der Patienten jeweils nur als zusätzliche Diagnostikmöglichkeit zu den übrigen Methoden an.

Bei Brustkrebspatientinnen ist AFP bisher kaum nachgewiesen worden(Franchimont, Zangerle, Nogareda

u.a.fanden bei 7,7%der Mamma-Ca-Patientinnen AFP(12)).

Bewährt hat sich die Messung des AFP-Spiegels im Serum dagegen wiederum bei Hepatom-oder Tera-
tom-Patienten,zur Erfolgskontrolle nach der Tu-
morresektion(8;42).Weiter ansteigende oder wei-
ter erhöhte Titer gingen der klinischen Manife-
station von Rezidiven oder Metastasen oft erheb-
lich zeitlich voraus oder korrelierten sehr stark
mit der entsprechenden klinischen Symptomatik und
ermöglichten außerdem eine Beurteilung des Thera-
pieerfolgs bereits wenige Tage nach der Operation
(1;8;42).

Die AFP-Bestimmung im Serum von Patienten hat
bisher also in folgenden Fällen klinische Bedeu-
tung:

- bei pathologischer Schwangerschaft mit fa-
miliärer Mißbildungstendenz
- in Gebieten mit endemisch auftretendem
Leber-Ca
- zur postoperativen Verlaufskontrolle bei
Carcinomen,die vor der Operation mit er-
höhten AFP-Werten einhergegangen waren

2)HCG - Humangonadotropin

β - HCG — die β - Untereinheit des Humangonado-
tropins

HCG ist ein Schwangerschaftshormon,das während
der gesamten Schwangerschaft von den Syncytio-
trophoblasten der Plazenta gebildet wird und vom
9.Tag nach der Ovulation an,bei erfolgter Befruch-
tung,auch in den mütterlichen Kreislauf gelangt.

Es besteht aus zwei Untereinheiten, α und β , wobei die α - Untereinheit den α - Untereinheiten der Hypophysenhormone FSH, LH und TSH chemisch ähnlich und immunchemisch identisch mit ihnen ist. Die β - Untereinheit ist für jedes dieser Hormone spezifisch und bestimmt ihre spezielle biologische Wirkung. Zwischen der β - Untereinheit des HCG und der des LH besteht eine partielle Antigengemeinschaft. Nur das native Hormon besitzt biologische Aktivität, die isolierten Untereinheiten jeweils nicht.

Biologisch ähnelt HCG dem LH der Hypophyse, es besitzt aber auch wesentliche Eigenschaften von FSH und TSH. Im ersten Schwangerschaftstrimenon stimuliert es die Östrogenbildung im Gelbkörper, später dann die Östrogen- und Progesteronbildung in der Plazenta. Es passiert die Plazenta und wirkt maßgeblich an der Ausdifferenzierung des foetalen Genitaltrakts mit, zu einer Zeit (etwa Ende der 7. SSW), zu der die foetale Hypophyse noch nicht selbst Gonadotropine sezernieren kann.

HCG - Gabe an Frauen führt in der Follikelphase zur Progesteron- und Östrogenfreisetzung aus den Zellen der Theka interna und während der Lutealphase des Zyklus bevorzugt zur Progesteronfreisetzung aus dem Gelbkörper(11).

Beim Mann bewirkt eine HCG - Gabe gesteigerte Testosteronsekretion aus den Leydig'schen Zwischenzellen.

Bei Frauen außerhalb einer Schwangerschaft und bei gesunden Männern liegen die HCG-Werte im Serum nicht über 1 ng/ml (= untere Nachweisgrenze der RIA-methode), die für β - HCG nicht über 1,5 ng/ml(6; 12; 20; 37; 47).

Da HCG und β - HCG im Serum und Harn schwangerer Frauen ab dem 9.Tag nach der letzten Ovulation vorhanden sind,können sie zum Nachweis einer bestehenden Schwangerschaft verwendet werden. Maximale Werte für HCG und β - HCG werden während der Schwangerschaft zwischen der 8.und 12. SSW erreicht(8000 - 12000 ng/ml).

Bei Risikoschwangerschaften ist die HCG - Messung von klinischer Bedeutung.Droht z.B. ein Abort und erfolgt er kurze Zeit später tatsächlich,so ist der Wert für HCG im Vergleich zu einer gleichaltrigen Schwangerschaft,die normal verläuft,bereits vorher stark erniedrigt,kann diesbezüglich also als Alarmsignal gewertet werden. Stark erhöhte HCG - Werte werden gefunden,wenn sich auf Grund einer Rhesus-Unverträglichkeit ein foetaler Hydrops bildet,ebenso bei Plazenta-insuffizienz,die zu Sauerstoffmangel beim Foeten führt(HCG gleicht dabei möglicherweise den mangelnden Sauerstoff aus),und bei einer molaren Schwangerschaft(9;20;31).

Bei embryonalen Tumoren ist immer entweder HCG und/oder β - HCG(und/oder α - HCG) nachweisbar,was für die Verlaufskontrolle der Behandlung von Bedeutung ist.

Die Entstehung trophoblastischer Tumoren (Blasenmole,Chorioncarcinom) wird von einem beachtlichen Anstieg von nativem HCG und β - HCG im Serum begleitet(4;9;12;20;45).Bei nicht-trophoblastischen Tumoren konnte HCG ebenfalls nachgewiesen werden,vor allem bei Hodentumoren(8;10;42;45),aber auch bei Carcinomen des Verdauungstrakts(6;7;20),der Lunge(20),in Fällen von Mul-

tiplem Myelom(6), Malignem Melanom(6), u.a.(35). HCG-positiv war dabei von den Hodenkrebspatienten etwa die Hälfte(38%(42), bzw. 51%(10)), bei den Patienten mit anderen als Hodentumoren weniger (je nach Autor mit einer Häufigkeit zwischen etwa 10%(6;15) und ungefähr 40%(7;45)). Ähnlich oft (von ca. 15% der Brustkrebspatientinnen(ohne Angabe über eventuelle Metastasierung)(6;17;20;42) bis knapp die Hälfte aller Patientinnen, deren Mamma-Carcinom bereits metastasiert hatte(46;47)) wurde HCG bisher auch bei an Brustkrebs Erkrankten festgestellt. Horne, Reid und Milne wiesen HCG bei einer retrospektiven Studie direkt im Zytoplasma der Tumorzellen in 60% der Fälle nach(17). Hattori et al. konnten HCG bei 2 von 3 Patientinnen mit Uterus-Carcinom finden(15), Franchimont bei 42% der Patientinnen mit einem Adenocarcinom des Ovars(10).

In der Diagnostik des Darmkrebses scheint HCG auch eine Aussage über den Ausbreitungsgrad des Carcinoms zu ermöglichen; je höher die Werte für HCG sind, umso weiter hat sich der Tumor schon ausgebreitet(7).

β - HCG wurde von McManus, Naughton und Martinez-Hernandez in 3 Fällen direkt in den Tumorzellen bei infiltrierend wachsendem Milchgangs-Ca nachgewiesen, wobei die Werte umso höher waren, je stärker der Entdifferenzierungsgrad der Tumorzellen war(28). In einer anderen Studie (20) war β - HCG nur bei 2,6% der Brustkrebspatientinnen beim ersten Auftreten klinischer Symptome im Serum vorhanden gewesen, bei schon operierten Patientinnen nur in 4,4% der Fälle.

β - HCG wurde aber nicht nur bei Krebspatienten, sondern z.B. auch bei Patienten mit chronischem Nierenversagen gefunden(10). In Kombination mit α - HCG wird seine Messung zur Bestimmung des Schwangerschaftsalters verwendet. Ebenso wie Gesamt-HCG sind seine Werte sehr niedrig, verglichen mit denen einer normalen gleichaltrigen Schwangerschaft, wenn ein Abort droht und es kurze Zeit später tatsächlich dazu kommt.

Wie AFP ergab auch HCG signifikant höhere Werte bei Patienten mit Nicht-Seminomen, wenn bereits Metastasen vorhanden waren, als bei Patienten mit Nicht-Seminomen ohne Metastasen(42). Bei Gehirnmetastasen von HCG-produzierenden Tumoren fand sich HCG im Liquor.

Auch im Falle von HCG und β - HCG wird vermutet, daß bei der Neubildung der Hormone durch einen Tumor eine Derepression desjenigen Gens stattgefunden hat, das normalerweise während der Schwangerschaft die Bildung der Hormone veranlaßt und dessen Synthese nach der Geburt unterdrückt wird. Die malignen Zellen sollen dabei das Repressorhiston inaktivieren oder eine Deletion des Regulatorgens, das normalerweise des Repressor produziert, bewirken(22).

McManus, Naughton und Martinez-Hernandez stellten die Hypothese auf, HCG wirke als Inhibitor der an t-Lymphozyten gebundenen Immunantwort und verhindere damit die Abwehr der Tumorzellen durch den Organismus(28).

Wie AFP eignen sich auch HCG und β - HCG zur Erfolgskontrolle und zur Verlaufskontrolle nach

Tumorresektion oder anderer Tumorbehandlung, vor allem bei Hodentumoren(42), aber auch bei Teratomen(8;45). Bagshawe konnte zeigen, daß HCG erst ab einer Menge von 10.000 - 100.000 Tumorzellen im Körper nachgewiesen werden kann. Nicht nachweisbares HCG heißt dabei nicht unbedingt, daß kein HCG - produzierender Tumor vorhanden ist, sondern kann auch bedeuten, daß die Tumormasse noch, zum Zeitpunkt der Untersuchung, aus weniger als zu ihrer Entdeckung notwendigen Tumorzellen besteht. Deshalb muß ein Patient mit ehemals HCG-produzierendem Tumor auch nach dessen Entfernung und trotz fehlender Nachweisbarkeit von HCG weiterhin überwacht werden(3).

HCG und β - HCG haben bisher also folgende klinische Bedeutung:

- zur Prognose und Diagnose, sowie zur Überwachung bei drohendem Abort
- zum Nachweis einer bestehenden Schwangerschaft
- zur Feststellung embryonaler Tumoren, bei denen in 100% eines der Antigene gefunden wird
- zur Verlaufskontrolle der Schwangerschaft und bei embryonalen Tumoren
- zur Diagnose und Verlaufskontrolle nicht-trophoblastischer Carcinome verschiedenen Ursprungs
- zur Früherkennung von Rezidiven oder Metastasen nach Resektion HCG-, bzw. β - HCG-produzierender Tumoren

III) Material und Methoden

In einem Zeitraum von etwa 6 Monaten (Mitte Februar 1979 bis Mitte August 1979) wurde allen 222 Patientinnen der Erlanger Universitäts-Frauenklinik, die zur Abklärung verdächtiger Brustbefunde zur Behandlung gekommen waren, aus der Vene Blut entnommen, unabhängig davon, wie die sonstigen klinischen Befunde waren. Von jedem der aus dem venösen Blut gewonnenen Seren erfolgte die doppelte Bestimmung der folgenden Variablen:

- Prolaktin
- CEA
- AFP
- HCG
- β -HCG

Als Resultat galt jeweils der aus den Ergebnissen berechnete Mittelwert.

Die Serumwerte wurden im Endokrinologischen Labor der Universitäts-Frauenklinik Erlangen-Nürnberg radio-immunologisch bestimmt.

Diese Methode erlaubt wegen ihrer Empfindlichkeit und Spezifität den Nachweis auch noch sehr kleiner Serumvolumina der carcinofoetalen Antigene. Sie beruht auf der Reaktion eines markierten Antigens Ag* mit einem entsprechenden Antikörper AK :



Zu einer definierten Menge von markiertem Antigen und Antikörper wird unmarkiertes Standard-Antigen gegeben, das mit dem markierten Antigen um eine begrenzte Anzahl von Bindungsstellen am Antikörper

konkurriert. Je mehr unmarkiertes Antigen die Probe enthält, umso weniger (AgAK)* wird gebildet. Der Abfall der Radioaktivität des Komplexes wird gegen die steigenden Konzentrationen des dem Reaktionsgemisch zugesetzten unmarkierten Antigens aufgetragen, so daß daraus eine Standardkurve resultiert. Die Konzentrationen der gesuchten Werte in den Patientenserum können aus dieser Standardkurve interpoliert werden.

Für eine genaue Analyse darf dabei das verwendete Antigen nicht denaturiert sein und soll gleiche immunologische Eigenschaften aufweisen wie das verwendete Standard-Antigen. Außerdem muß die immunologische Reaktion spezifisch sein für die zu bestimmende Substanz und darf nicht mit unspezifischen Substanzen, die in der biologischen Flüssigkeit noch sonst enthalten sind, gestört werden (daß also bei der HCG-Messung z.B. nicht auch das LH gemessen wird, dessen α - Kette mit der des HCG immunchemisch ja identisch ist).

Nach Inkubation des Reaktionsgemisches für 18-20 Stunden bei Raumtemperatur werden mit Hilfe eines Immunosorbents (γ - Globulin-Antikörper, chemisch an aktivierte Cellulose gebunden) die freien, nicht an den Antikörper gebundenen Antigene von denen der antikörpergebundenen getrennt durch nochmalige Inkubation des Immunosorbent 5 Stunden lang bei Raumtemperatur und unter Rotieren. Anschließend wird zentrifugiert und die Radioaktivität des Präzipitats in einem Gammazähler gemessen.

Die Kontrolle der Präzision erfolgte dabei über die Bestimmung der Streuung innerhalb der Serie (intra-assay) und über die Bestimmung der Streuung von Tag

zu Tag(inter-assay).Methodische Fehler wurden durch Mitbestimmung von Pool-Seren vermieden. Die Richtigkeitskontrolle erfolgte mit Hilfe von Wiederfindungstesten.Für die Empfindlichkeit der Meßmethoden,die jeweils durch die untere Nachweisgrenze im 95%-Vertrauensbereich limitiert ist,bzw. die bei den radioimmunologischen Nachweismethoden derjenigen Menge entspricht,die einen Abfall der Bindung um 2 Standardabweichungen bewirkt,galt:

- für AFP:

$$95\% \left(B/B_0 \times 100 \right) = \Delta \text{ AFP} = 0,1 \text{ ng AFP/ml Serum}$$
- für HCG:

$$95\% \left(B/B_0 \times 100 \right) = \Delta \text{ HCG} = 1 \text{ ng HCG/ml Serum}$$
- für β - HCG:

$$95\% \left(B/B_0 \times 100 \right) = \Delta \beta - \text{HCG} = 0,3 \text{ ng } \beta - \text{HCG/ml Serum}$$

Spezifikation verwendeter Standards:

- für AFP:
 Zum Zeitpunkt der Bestimmung(1979) existierte weder ein Internationaler Standard noch ein allgemein anerkanntes Referenz-Präparat. Daher wurde als Standard ein hochgereinigtes AFP aus Foetusleberextrakten verwendet.
- für HCG:
 1 ng HCG des IRE-Standards entspricht:
 immunologische Aktivität = 6,149 mE 2nd International HCG-Standard
- für β - HCG:
 1 ng β - HCG des IRE-Standards entspricht:
 0,49 ng CR 109 Canfield No 109,immunologische Aktivität

Alle kits stellte das Institut National des Radio-
éléments, 6220 Fleurus, Belgien, zur Verfügung.

Nach der Bestimmung der gesuchten Werte im Serum wurde für jede Patientin ein Erhebungsbogen erstellt (Abb. 1), der, mit V1 bis V11 durchnummeriert, die folgenden Variablen enthielt:

V1 : Alter der Patientin

V2 : Menopause ja/nein

V3/V4 : Histologischer Befund (wobei die Möglichkeit zweier Diagnosen gleichzeitig gegeben war, z.B. "Fibrosis mammae" und "lobuläres Carcinoma-in-situ")

V5 : Tumor ja/nein

falls ja: mit Metastasen/ohne Metastasen

V6 : Tumorrezidiv ja/nein

falls nein:

kein Rezidiv, aber jetzt erstmals Tumor
oder:

kein Rezidiv, jetzt aber auch kein Tumor

V7 : Serumwert für Prolaktin

V8 : Serumwert für CEA

V9 : Serumwert für AFP

V10 : Serumwert für HCG

V11 : Serumwert für β - HCG

Jede Patientin erhielt außerdem eine Nummer, um sie auf den EDV-Ausdrucken kennzeichnen zu können.

Erhebungsbogen:

(H.Becker, C.Heuschmid, B.Hornstein, UFF)

	lfd.Nr.			
Alter				
Menopause	1 = ja, 8 = nein			
Histologie (nach Schlüssel)				
Histologie (nach Schlüssel)				
Falls Tumor-Patientin:				
Metastasen:	1 = ja			
	8 = nicht bekannt			
Tumor-Patientin:	1 = ja, jetzt (früher nicht)			
	2 = früher (jetzt nicht)			
	3 = Rezidiv			
	8 = nein (nicht bekannt)			
Prolaktin				
CEA				
AFP				
HCG				
β - HCG				

(Abb.1)

Die Einteilung der histologischen Diagnosen erfolgte nach folgendem Diagnosen-Schlüssel:

Tab. 1:

00	Nicht histologisch untersucht
01	Normale Mamma (unauffälliger Befund)
02	Mamma lactans (Persistenz)
03	Mastitis (akut, subakut, chronisch); Abszeß
04	Nekrose
05	Granulom (granulierende Entzündung)
06	Narbe
07	Tuberkulose
09	Sonstige
10	Lipom
11	Fibroadenom
12	Papillom
13	Adenom (Mamillenadenom)
14	Fibrose
15	Mastopathia fibrosa cystica - I ^o
16	Mastopathia fibrosa cystica - II ^o
17	Papillomatose
18	Sclerosing adenosis
19	Sonstige gutartige Tumoren
20	Proliferierende Mastopathie - III ^o
21	Proliferierende Papillomatose
22	Lobuläres Carcinoma-in-situ (dis)
23	Intraductales Carcinoma-in-situ (cis)
24	Riesen-Fibroadenom (Cystosarcoma phylloides)
25	Obliterierende Mastopathie
26	Narbenstern
29	Sonstige
30	Solides Carcinom (scirrhus, medullär)
31	Intraductales Carcinom (Milchgangskrebs, infiltrierend)

(Fortsetzung der Tabelle, siehe nächste Seite)

Tab.1 (Fortsetzung):

32	Paget Carcinom
33	Papilläres Carcinom
34	Adenocarcinom
35	Gallertcarcinom
36	Infiltrierendes lobuläres Carcinom
37	Plattenepithelcarcinom
39	Sonstige
40	Metastase eines Mamma-Carcinoms
41	Metastase eines extramammären Carcinoms
42	Sarkom
43	Maligne Systemerkrankung
44	Sonstige maligne Erkrankungen
51	Solitäre Cyste ohne sonstige Pathologie

Da die Blutentnahme und die Bestimmung der Serumkonzentrationen für Prolaktin, CEA, AFP, HCG und β - HCG von allen anderen klinischen Befunden unabhängig und ohne eine wie auch immer geartete Vorauswahl der Patientinnen durchgeführt worden waren (abgesehen davon, daß sie alle zur Abklärung eines Brustbefundes in die Klinik gekommen waren), stellte sich im nachhinein bei der Durchsicht der Operationspräparate heraus, daß nur ein Teil der Patientinnen hatte operiert werden müssen; von den operierten Patientinnen wiederum wies nur ein Teil maligne Veränderungen auf:

74 Patientinnen hatten ein Mamma-Carcinom oder ein Carcinoma-in-situ der Mamma, bei 4 davon handelte es sich bereits um ein Tumorezidiv.

110 Patientinnen hatten andere Erkrankungen der Brustdrüse als Carcinom oder Carcinoma-in-situ.

6 Patientinnen bildeten die Gruppe der sogenannten "Sonderfälle" (1 Patientin mit einem Mikroadenom der Hypophyse, 3 schwangere Frauen, 2 Patientinnen mit Metastasen eines Malignen Melanoms), die schon allein wegen ihrer Sonderstellung mit den übrigen Patientinnen bei der vorliegenden Fragestellung nicht vergleichbar waren und deshalb von vornherein aus der weiteren Betrachtung ausgeschieden.

In 10 Fällen waren entweder die gefragten Serumkonzentrationen nicht vollständig bestimmt worden, die Patientinnen aber bereits aus der Klinik entlassen, so daß eine Bestimmung nicht mehr nachgeholt werden konnte (in 5 von 10 Fällen), oder aber der histologische Befund unauffindbar (bei 4 von 10 Patientinnen), bzw. fehlte die Krankengeschichte (bei 1 Patientin). Diese Patientinnengruppe wurde ebenfalls bei der statistischen Bearbeitung nicht berücksichtigt.

Von 22 Patientinnen lag kein histologischer Befund vor, da das Substrat der Untersuchung keine Indikation für eine Operation ergeben hatte. Da diese Gruppe für eine sinnvolle statistische Aufarbeitung zahlenmäßig zu klein war und außerdem nicht als Kontrollgruppe "gesund" genommen werden konnte, denn schließlich waren diese Patientinnen ja für behandlungsbedürftig, zumindest für abklärungsbedürftig von den sie behandelnden Ärzten gehalten worden und deshalb in die Klinik gekommen, gingen sie nicht mit in die Auswertung durch den Computer ein.

Da sich aufgrund der Vielfalt der Diagnosen für jede Nummer des Histologie-Schlüssels immer nur sehr kleine Patientinnengruppen ergaben, so daß eine statistische Auswertung mit dieser Gruppeneinteilung nicht sinnvoll erschien, unterblieb eine Berücksichtigung der einzelnen histologischen Carcinom-Typen und der verschiedenen benignen Brustdrüsenerkrankungen.

Für die statistische Auswertung blieb also schließlich ein Kollektiv von 184 Patientinnen, davon 74 Carcinom-Patientinnen (=Gruppe "Ca") und 110 Nicht-Carcinom-Patientinnen (=Gruppe "Nicht-Ca").

IV) Statistische Auswertung

Bei der "Einfachen Datenbeschreibung" mit Hilfe des Computer-Programms P020 aus dem Statistik-Programmpaket STATSYS ergaben sich folgende Werte:

a) Gruppe "Ca"

	Anzahl	$\bar{x}$	Schiefe	Min.	Max.
Alter	74	56	0,19	28	83
AFP	74	7,21	1,86	2,5	27,2
HCG	74	1,44	3,52	0,5	10,6
β - HCG	74	0,33	2,70	0,2	1,2

Tab.2 : $\bar{x}$ = Mittelwert
 Min. = Minimalwert
 Max. = Maximalwert

b) Gruppe "Nicht-Ca"

	Anzahl	$\bar{x}$	Schiefe	Min.	Max.
Alter	110	41	0,24	17	74
AFP	110	6,51	3,13	2,5	39,1
HCG	110	0,73	2,76	0,5	3,4
β - HCG	110	0,31	4,18	0,2	1,7

Tab.3 (Legende s.Tab.2)

Die Schiefe ist ein Maß für die Abweichung des Medians der jeweiligen Verteilung von ihrem Mittelwert. Je näher ihr Wert bei Null liegt, desto eher kann bei der betreffenden Verteilung eine symmetrische Verteilung angenommen werden. Schon aus den hier vorliegenden Werten der einfachen Datenbeschreibung für die Schiefe ist allerdings mehr als zweifelhaft, ob es sich um eine Normalverteilung handelt.

Mittels PO56, einem FORTRAN-Programm zur Erstellung einer linearen Diskriminanzanalyse für mehrere - hier 2 - Gruppen, wurde eine Kovarianzmatrix für die Gruppen "Ca" und "Nicht-Ca" erstellt und anschließend eine Klassifikationsmatrix berechnet. In der Klassifikationsmatrix teilt der Computer auf Grund der ihm eingegebenen Werte diese in die Gruppen "Ca" oder "Nicht-Ca" ein, und zwar zu einem bestimmten Prozentsatz "richtig", d.h. entsprechend der tatsächlichen Verteilung. Im hier vorliegenden Fall werden jeweils 76% der Werte richtig der Gruppe "Ca" zugeordnet, 76% der Werte richtig der Gruppe "Nicht-Ca". Der Computer "erkennt" die Carcinom- oder Nicht-Carcinom-Patientinnen also hier in 76% der Fälle als solche.

Nachdem allem Anschein nach das Vorliegen einer Normalverteilung hier nicht gegeben ist, die Normalverteilung der Werte aber für dieses Verfahren Voraussetzung ist, muß die Verwertbarkeit der Ergebnisse (im Hinblick auf Interpretationen) anzweifelt werden.

Aus den Histogrammen, die für die Serumwerte erstellt wurden, war erneut ersichtlich, daß es sich

bei der Verteilung der Werte, abgesehen vom Parameter "Alter" nicht um eine Normalverteilung handelte; es war eher zu vermuten (wegen der Häufung der Werte an der unteren Nachweisgrenze), daß eine sogen. log normale Verteilung vorlag, die sich einer Normalverteilung angleicht, wenn die ihr zugrunde gelegten Daten logarithmiert werden.

Um diese gewünschte Annäherung der Verteilung an eine Normalverteilung zu erreichen, wurden die Meßwerte für AFP, HCG und β - HCG daher logarithmiert (die für Prolaktin und CEA natürlich auch; diesbezügliche Ergebnisse bei C. Heuschmid). Es wurde jeweils der natürliche Logarithmus mit Basis e gebildet.

Die Variable "Alter" wurde als einzige nicht logarithmiert, da ihre Werte in etwa normalverteilt waren (s. Abb. 2).

Die neuen Daten waren dann:

a) Gruppe "Ca"

	Anzahl	$\bar{x}$	Schiefte	Min.	Max.
ln AFP	74	1,815	0,41	0,9163	3,3032
ln HCG	74	-0,019	1,04	-0,6931	2,3609
ln β - HCG	74	-1,239	1,30	-1,6094	0,1823

Tab. 4 (Legende s. Tab. 2)

b) Gruppe "Nicht-Ca"

	Anzahl	$\bar{x}$	Schiefte	Min.	Max.
ln AFP	110	1,672	1,17	0,9163	3,6661
ln HCG	110	-0,466	1,97	-0,6931	1,2238
ln β - HCG	110	-1,315	1,96	-1,6094	0,5306

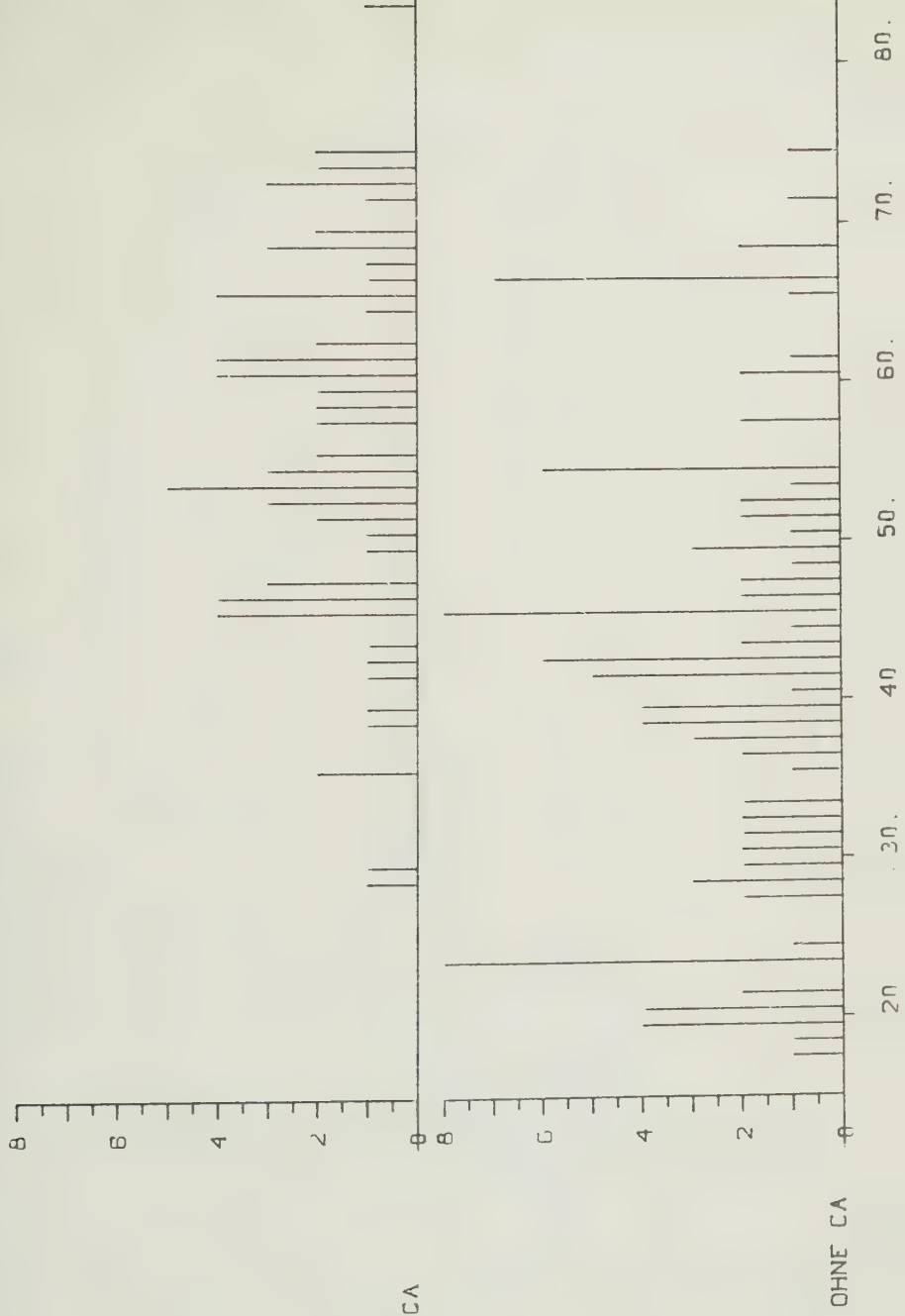
Tab.5 (Legende s.Tab.2)

c) für alle Patientinnen zusammen

	Anzahl	$\bar{x}$	Schiefte	Min.	Max.
ln AFP	184	1,729	0,84	0,9163	3,6661
ln HCG	184	-0,286	1,60	-0,6931	2,3609
ln β - HCG	184	-1,284	1,66	-1,6094	0,5306

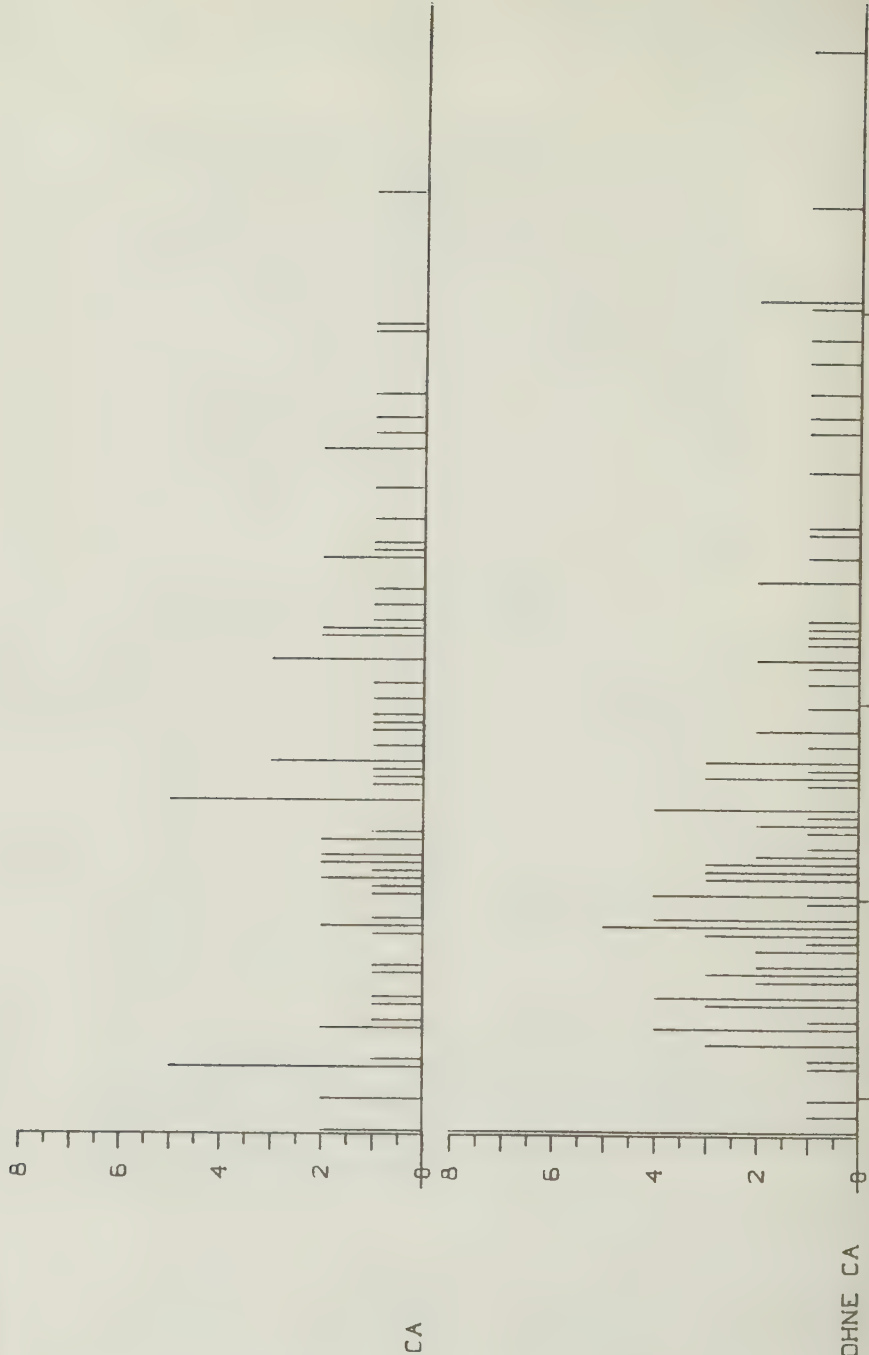
Tab.6 (Legende s.Tab.2)

Graphische Darstellung der Serumkonzentrationen von AFP, HCG und β - HCG mit den logarithmierten Werten (natürlicher Logarithmus auf der Basis e), getrennt in die Gruppen "Ca" und "Nicht-Ca" (sogenannte STRIPS). (s. Abb. 3, 4 und 5).



AFP

GRUPPE



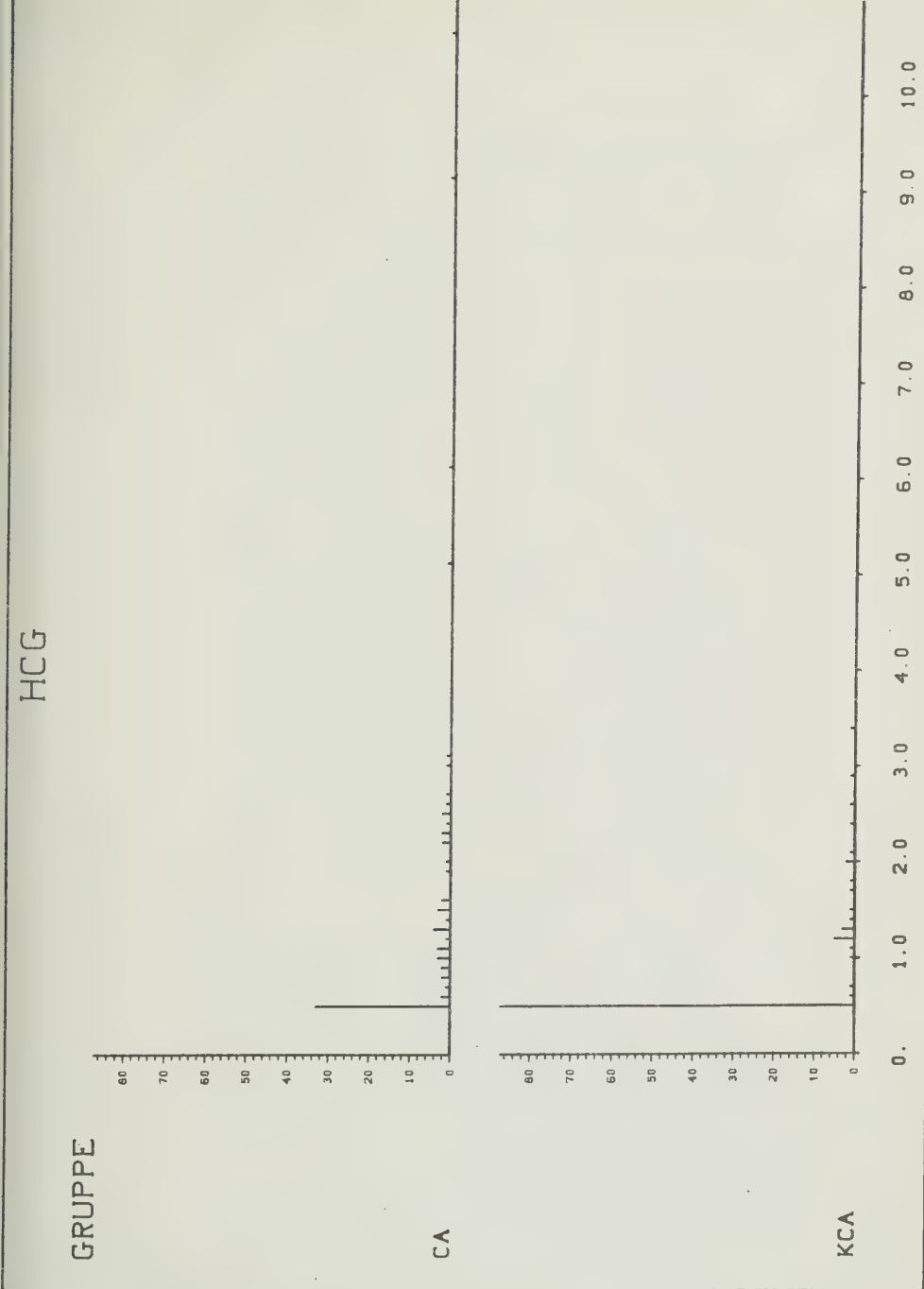
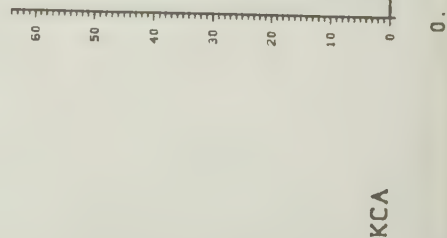
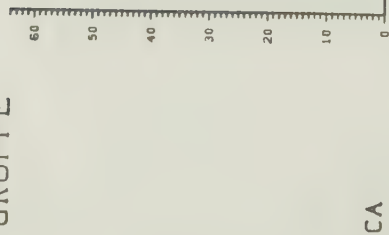


Abb. 4

BETA-HCG

GRUPPE



Es erfolgte daraufhin eine Korrelationskoeffizientenbestimmung für die Gruppen "Ca" und "Nicht-Ca", d.h. es sollte untersucht werden, inwieweit Korrelationen zwischen Variablen bestanden und wenn, mit welcher statistischen Signifikanz.

Ergebnis:

a) Gruppe "Ca"

Variablenpaar	Anzahl	r	Signifikanz
Alter - ln AFP	74	0,02	/
Alter - ln HCG	74	0,14	/
Alter - ln β - HCG	74	0,18	/
ln Prol - ln AFP	74	0,03	/
ln Prol - ln HCG	74	0,07	/
ln Prol - ln β - HCG	74	-0,21	/
ln CEA - ln AFP	74	0,07	/
ln CEA - ln HCG	74	0,18	/
ln CEA - ln β - HCG	74	0,03	/
ln AFP - ln HCG	74	-0,19	/
ln AFP - ln β - HCG	74	-0,03	/
ln HCG - ln β - HCG	74	0,16	/

Tab.7 : r = Korrelationskoeffizient

ln Prol = natürlicher Logarithmus von Prolaktin auf der Basis e

/ = nicht signifikant auf dem 5%-Niveau

+ = signifikant auf dem 5%-Niveau

++ = signifikant auf dem 1%-Niveau

b) Gruppe "Nicht-Ca"

Variablenpaar	Anzahl	r	Signifikanz
Alter - ln AFP	110	0,15	/
Alter - ln HCG	110	0,43	++
Alter - ln β - HCG	110	0,05	/
ln Prol - ln AFP	110	-0,05	/
ln Prol - ln HCG	110	-0,13	/
ln Prol - ln β - HCG	110	0,06	/
ln CEA - ln AFP	110	-0,02	/
ln CEA - ln HCG	110	0,11	/
ln CEA - ln β - HCG	110	0,18	/
ln AFP - ln HCG	110	0,13	/
ln AFP - ln β - HCG	110	0,20	+
ln HCG - ln β - HCG	110	0,15	/

Tab.8 : r = Korrelationskoeffizient

ln Prol = natürlicher Logarithmus von Pro-
laktin auf der Basis e

/ = nicht signifikant auf dem 5%-Niveau

+ = signifikant auf dem 5%-Niveau

++ = signifikant auf dem 1%-Niveau

c) für alle Patientinnen zusammen

Variablenpaar	Anzahl	r	Signifikanz
Alter - ln AFP	184	0,15	/
Alter - ln HCG	184	0,39	++
Alter - ln β - HCG	184	0,12	/
ln Prol - ln AFP	184	-0,04	/
ln Prol - ln HCG	184	-0,08	/
ln Prol - ln β - HCG	184	-0,07	/
ln CEA - ln AFP	184	0,05	/
ln CEA - ln HCG	184	0,20	+
ln CEA - ln β -HCG	184	0,11	/
ln AFP - ln HCG	184	0,01	/
ln AFP - ln β - HCG	184	0,12	/
ln HCG - ln β - HCG	184	0,17	+

Tab.9 : r = Korrelationskoeffizient

ln Prol = natürlicher Logarithmus von Prolaktin auf der Basis e

/ = nicht signifikant auf dem 5%-Niveau

+ = signifikant auf dem 5%-Niveau

++ = signifikant auf dem 1%-Niveau

Auf dem 5%-Niveau signifikant korrelierten damit die Variablenpaare

ln AFP - ln β - HCG in der Gruppe "Nicht-Ca"

ln CEA - ln HCG für alle Patientinnen

ln HCG - ln β - HCG für alle Patientinnen

auf dem 1%-Niveau signifikant korrelierten die Variablenpaare

Alter - ln HCG	für alle Patientinnen
Alter - ln HCG	in der Gruppe "Nicht-Ca".

Mit Hilfe des Programms BMDP7M wurde anschließend eine "Schrittweise Diskriminanzanalyse" durchgeführt. Diese Analyse versucht, die Patientinnen anhand aller Parameter in die Gruppen "Ca" und "Nicht-Ca" einzuordnen und zwar möglichst unter Berücksichtigung der Zusammenhangsstruktur der eingehenden Variablen untereinander.

Zuerst erfolgte die Bestimmung des F-Werts für jede Variable getrennt. Dies entspricht jeweils einer univariaten Varianzanalyse. Grundlage dieser Varianzanalyse waren die natürlichen Logarithmen der Serumwerte auf der Basis e. Die Berechnungen wurden dabei entsprechend der Benutzeranleitung des BMDP-Programmpakets gemacht (bezüglich Einzelheiten s. Literaturliste Nr. 5).

Bei der "Schrittweisen Diskriminanzanalyse" wird anfangs nur der am besten trennende Parameter verwendet, dann dieser in Kombination mit dem am zweitbesten trennenden Parameter; im nächsten Schritt erfolgt die Diskriminanzanalyse mit diesen beiden Parametern zusammen mit dem am drittbesten trennenden, usw.

Wie gut ein Parameter in der Lage ist, die Patientinnen möglichst so in die Gruppen "Ca" und "Nicht-Ca" einzuteilen, wie es ihrer tatsächlichen Verteilung entspricht, entscheidet der F-Wert. Dies ist ein Wert, der in Abhängigkeit von

der Zahl der Parameter sowie der Zahl der Patientinnen für jede Variable bestimmt wird. Überschreitet dieser F-Wert eine bestimmte Größe (Prüfgröße), so kann dem durch ihn erzielten Ergebnis eine gewisse Aussagekraft zuerkannt werden. Für einen F-Wert unterhalb dieser Grenze ist die entsprechende Variable nur fraglich geeignet. Beispielsweise ist die Prüfgröße bei 1 und 183 Freiheitsgraden und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% $F = 3,89$, d.h. jede Variable, deren F-Wert größer ist als 3,89, weist in der Gruppe der Carcinom-Patientinnen Mittelwerte auf, die sich von den Mittelwerten der Gruppe der Nicht-Carcinom-Patientinnen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% statistisch signifikant unterscheiden. Sie erscheint somit geeignet, die Patientinnenangaben in die beiden Gruppen "Ca" und "Nicht-Ca" einzuordnen, und zwar je höher ihr F-Wert, umso besser, d.h. umso eher entspricht die durch diese Variable erfolgte Zuordnung der Patientinnen deren tatsächlicher Zuordnung.

In der Varianzanalyse sollte also untersucht werden, ob sich der Mittelwert eines Parameters aus der Gruppe "Nicht-Ca" signifikant unterschied vom Mittelwert desselben Parameters erstellt aus den Serumwerten der Patientinnen der Gruppe "Ca".

Ergebnisse der Mittelwertsvergleiche:

(Originaldaten vergl.S.21)

Variable		$\bar{x}$	Standard abw.	Med.	Min.	Max.	F-Wert
Alter	Ca	56,1	11,4	56,0	28	83	7,89
	NCa	41,1	14,5	41,0	17	74	
ln AFP	Ca	1,82	0,56	1,76	0,92	3,30	2,82
	NCa	1,67	0,57	1,55	0,92	3,67	
ln HCG	Ca	-0,02	0,78	-0,22	-0,69	2,36	22,93
	NCa	-0,47	0,48	-0,69	-0,69	1,22	
ln β - HCG	Ca	-1,24	0,47	-1,41	-1,61	0,18	1,23
	NCa	-1,32	0,45	-1,61	-1,61	0,53	

Tab.10 :

 $\bar{x}$ = Mittelwert

NCa = Nicht-Ca

Standardabw. = Standardabweichung

Med. = Median

Min. = Minimalwert

Max. = Maximalwert

Prüfgröße $F = 3,89$ bei 1 und 183 Freiheits-
graden und einer Irrtumswahrscheinlichkeit
von 5%

War der F-Wert für eine Variable größer als 3,89,
so konnte also mit einer Wahrscheinlichkeit von 95%
ein statistisch signifikanter Unterschied der Variab-
lenmittelwerte zwischen den Gruppen "Ca" und "Nicht-
Ca" angenommen werden.

Statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der beiden Gruppen ergaben sich demzufolge für die Mittelwerte der Parameter "Alter" und "HCG".

Daraufhin wurde nun die "Schrittweise Diskriminanzanalyse" durchgeführt, bei der untersucht werden sollte, ob die Einordnung der Patientinnen durch den Computer in die Gruppen "Ca" und "Nicht-Ca" besser (im Sinne der tatsächlichen Verteilung) erfolgte, wenn die Variablen untereinander kombiniert wurden und sich so der jeweilige Informationsgehalt und die durch sie jeweils einzeln erreichte Trennschärfe kumulierten. Als Variable galten dabei vorerst nur die Serumwerte, nicht das Alter der Patientinnen. Es galten außerdem $F = 3,89$ als Prüfgröße für die Trennschärfe der einzelnen Parameter bei 1 und 183 Freiheitsgraden und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%, sowie die in Tab. 10 aufgeführten F-Werte für die jeweiligen Parameter.

Die F-Werte änderten sich während des Rechengangs für jeden Parameter jeweils (da sich mit jedem Rechenschritt, d.h. mit der Hinzunahme einer weiteren Variablen, auch die Anzahl der Freiheitsgrade änderte), so daß sich schließlich die folgenden F-Werte ergaben:

Zahl der ein- bezogenen Variablen	1	2	3	4
Variable	ln HCG	ln Prol	ln AFP	ln CEA
F-Wert	22,93	4,78	2,79	0,98

Tab.11

β - HCG wurde während der Berechnung ein so schlecht trennender Parameter ($F = 0,001$), daß der Computer ihn gar nicht mehr mit einbezog.

HCG hatte von allen Variablen den größten F-Wert, war also am besten dazu geeignet, die Serumwerte der Patientinnen richtig einzuordnen in die Gruppen "Ca" und "Nicht-Ca".

Mittels einer Klassifikationsmatrix ergab sich unter Verwendung von HCG als trennendem Parameter dann die folgende Zuordnung:

Tatsächl. Gruppe Zu- ord- nung	Gruppe "Nicht-Ca" (n = 110)	Gruppe "Ca" (n = 74)	Summe	% richtig eingeord- net
"Ca"	21	38	59	51,4
"Nicht-Ca"	89	36	125	80,9
Summe	110	74	184	69,0

Tab.12

Unter Hinzunahme von Prolaktin als Variable mit der zweitbesten Trennschärfe (zweithöchster F-Wert) ergab sich die Klassifikationsmatrix so:

Tatsächl. Gruppe Zu- ord- nung	Gruppe "Nicht-Ca" (n = 110)	Gruppe "Ca" (n = 74)	Summe	% richtig eingeord- net
"Ca"	22	40	62	54,1
"Nicht-Ca"	88	34	122	80,0
Summe	110	74	184	69,6

Tab.13

Als nächste Variable kam AFP hinzu, allerdings ohne daß eine Klassifikationsmatrix erstellt wurde. Letzteres erfolgte erst unter der zusätzlichen Verwendung von CEA. Mit den Variablen HCG, Prolaktin, AFP und CEA ergab sich die Klassifikationsmatrix dann so:

Tatsächl. Gruppe Zu- ord- nung	Gruppe "Nicht-Ca" (n = 110)	Gruppe "Ca" (n = 74)	Summe	% richtig eingeord- net
"Ca"	27	44	71	59,5
"Nicht-Ca"	83	30	113	75,5
Summe	110	74	184	69,0

Tab.14

Die beste Richtigeinordnung der Carcinom-Patientinnen wurde also unter Verwendung der Variablen HCG, Prolaktin, AFP und CEA mittels einer Klassifikationsmatrix erreicht (59,5%), allerdings wurden 40,1% auf diese Weise nicht als Carcinom-Patientinnen erkannt, und 24,5% der Nicht-Carcinom-Patientinnen wurden fälschlicherweise den Carcinom-Patientinnen zugeordnet.

Bisher war die Zuordnung der Patientinnen in die Gruppen "Ca" oder "Nicht-Ca" nur anhand der Serumwerte für Prolaktin, CEA, AFP, HCG und β - HCG erfolgt, jedoch unter völliger Nichtbeachtung des Alters der Patientinnen und des allgemeinen Hormonstatus der Patientinnen (der u.a. vor allem davon beeinflusst wird, ob die Frau zum Zeitpunkt der Blutentnahme bereits in der Menopause gewesen war oder noch nicht).

Um also auszuschließen, daß es bei den bisherigen Klassifikationsmatrizen nur deshalb zu den jeweiligen Ergebnissen gekommen war, weil "Alter" und "Menopause ja/nein" als Parameter vernachlässigt worden waren und zudem außer acht gelassen worden war, daß zwischen dem Alter der jeweiligen Patientin und der Frage, ob sie an einem histologisch nachgewiesenen Mamma-Carcinom erkrankt war oder nicht, Korrelationen bestanden sowie zwischen den Parametern "Alter" und "HCG" (s. Tab. 8), wurden Varianzanalyse und Schrittweise Diskriminanzanalyse erneut durchgeführt, mit denselben Serumwerten derselben Patientinnen, aber unter Berücksichtigung der Tatsache, ob die Frau bereits in der Menopause war zum Zeitpunkt der Blutentnahme oder noch nicht,

und unter Berücksichtigung des Alters der Patientin.

Es ergab sich unter Berücksichtigung des Menopausenstatus folgende Neueinteilung der Patientinnen:

	vor der Menopause		in der Menopause			
	Anzahl	%	Anzahl	%	Summe	%
"Nicht-Ca"	79	71,8	31	28,2	110	100
"Ca"	22	29,7	52	70,3	74	100
Summe	101	54,9	83	45,1	184	100

Tab.15

Zuerst wurde für die Gruppe "Frauen vor der Menopause" eine Varianzanalyse und danach eine Schrittweise Diskriminanzanalyse durchgeführt. Dabei galt:

Gesamtzahl der Frauen vor der Menopause = 101

Frauen vor der Menopause,
mit Mamma-Carcinom = 22

Frauen vor der Menopause,
ohne Mamma-Carcinom = 79

Prüfgröße $F = 3,94$ bei 1 und 100 Freiheitsgraden
und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%

Ergebnisse dieser Varianzanalyse für die Variablen AFP, HCG und β - HCG waren:

		$\bar{x}$	Standard- abweichung	F-Wert
Alter	"Ca"	44,2	7,6	19,4
	"Nicht-Ca"	34,2	9,8	
ln AFP	"Ca"	1,85	0,6	2,42
	"Nicht-Ca"	1,65	0,5	
ln HCG	"Ca"	-0,42	0,5	4,34
	"Nicht-Ca"	-0,60	0,3	
ln β - HCG	"Ca"	-1,37	0,3	0,04
	"Nicht-Ca"	-1,34	0,5	

Tab.16

In der sich anschließenden Schrittweisen Diskriminanzanalyse veränderten sich die F-Werte für die einzelnen Variablen der Rechnung wieder (in Abhängigkeit von der - steigenden - Zahl der in der Berechnung verwendeten Parameter und der sich dadurch ändernden Zahl der Freiheitsgrade); letztlich ergaben sich die folgenden Werte:

Zahl der einbezogenen Variablen	1	2	3	4	5
Variable	ln HCG	ln AFP	ln Prol	ln β - HCG	ln CEA
F-Wert	4,34	1,83	2,26	0,30	0,20

Tab.17

Mit Hilfe aller 5 Parameter gemeinsam erfolgte dann die Einordnung der Patientinnen in die Gruppen "Ca" und "Nicht-Ca":

Tatsächl. Gruppe Zu- ord- nung	Gruppe "Nicht-Ca" (n = 79)	Gruppe "Ca" (n = 22)	Summe	% richtig eingeord- net
"Ca"	26	8	34	36,4
"Nicht-Ca"	53	14	67	67,1
Summe	79	22	101	60,4

Tab.18

Diesselben Berechnungen wurden anschließend für die Gruppe der "Frauen in der Menopause" angestellt.

Dabei galten:

Gesamtzahl der Frauen in der Menopause = 83

Frauen in der Menopause,

mit Mamma-Carcinom = 52

Frauen in der Menopause,

ohne Mamma-Carcinom = 31

Prüfgröße $F = 3,96$ bei 1 und 82 Freiheitsgraden

und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%

Die Varianzanalyse ergab für die Parameter AFP, HCG und β - HCG diesmal:

		Mittelwert $\bar{x}$	Standardabweichung	F-Wert
Alter	"Ca"	61,1	8,8	1,6
	"Nicht-Ca"	58,6	8,2	
ln AFP	"Ca"	1,8	0,6	0,36
	"Nicht-Ca"	1,7	0,7	
ln HCG	"Ca"	0,2	0,8	2,67
	"Nicht-Ca"	-0,1	0,7	
ln β - HCG	"Ca"	-1,2	0,5	0,246
	"Nicht-Ca"	-1,2	0,4	

Tab.19

In der folgenden Schrittweisen Diskriminanzanalyse zeigte sich anhand der F-Werte als Zeichen der Trenn-

schärfe der jeweiligen Variablen, daß Prolaktin und β - HCG keine ausreichend trennenden Parameter waren, mit deren Hilfe die Patientinnen einigermmaßen befriedigend in die Gruppen "Ca" und "Nicht-Ca" eingeordnet werden konnten. Deshalb wurden sie vom Computer nicht mit in die Berechnungen einbezogen. Die Schrittweise Diskriminanzanalyse erfolgte somit nur mit den Parametern AFP, HCG und CEA, wobei sich während der Rechenschritte die F-Werte der Parameter erneut änderten in Abhängigkeit von der Zahl der in die Rechnung einbezogenen Variablen und demzufolge auch in Abhängigkeit der sich ändernden Freiheitsgrade. Die F-Werte waren dabei wie folgt:

Zahl der einbezogenen Variablen	1	2	3
Variable	ln HCG	ln AFP	ln CEA
F-Wert	2,67	0,56	0,40

Tab.20

Ergebnis der Schrittweisen Diskriminanzanalyse der Gruppe "Frauen in der Menopause" unter Verwendung der Parameter HCG, AFP und CEA:

Tatsächl. Gruppe Zu- ord- nung	Gruppe "Nicht-Ca" (n =31)	Gruppe "Ca" (n =52)	Summe	% richtig eingeord- net
"Nicht-Ca"	19	25	44	61,3
"Ca"	12	27	39	51,9
Summe	31	52	83	55,4

Tab.21

Im Anschluß an Varianzanalyse und Schrittweise Diskriminanzanalyse unter Verwendung der Parameter Prolaktin, CEA, AFP, HCG und β - HCG und der Tatsache, ob die jeweilige Patientin zum Zeitpunkt der Blutentnahme bereits in der Menopause gewesen war oder noch nicht, erfolgten die gleichen Berechnungen noch einmal, und zwar unter der zusätzlichen Berücksichtigung des Alters der Patientinnen.

Untersucht wurden wiederum die beiden Gruppen "Frauen in der Menopause" und "Frauen vor der Menopause". Die Variablen (Alter und alle Serumwerte) gingen in die Schrittweise Diskriminanzanalyse mit denselben F-Werten ein, wie sie schon vorher für die Be-

rechnungen ohne Berücksichtigung des Faktors "Alter" ermittelt worden waren (s.Tab.17), veränderten sich aber während der Schrittweisen Diskriminanzanalyse wiederum so - in Abhängigkeit von der Zahl der jeweils einbezogenen Variablen und damit in Abhängigkeit von den sich entsprechend ändernden Freiheitsgraden - daß sich dabei am Ende die folgenden F-Werte ergaben:

Zahl der einbezogenen Variablen	1	2	3	4	5	6
Variable	Alter	lnHCG	lnAFP	lnProl	lnCEA	ln β -HCG
F-Wert	19,43	2,48	0,25	0,37	0,11	0,17

Tab.22

Mit Hilfe dieser Variabler konnten die Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Blutenznahme noch vor der Menopause gewesen waren, folgendermaßen zugeordnet werden:

Tatsächl. Gruppe Zuordnung	Gruppe "Nicht-Ca" (n = 79)	Gruppe "Ca" (n = 22)	Summe	% richtig eingeordnet
"Nicht-Ca"	51	7	68	64,6
"Ca"	28	15	43	68,2
Summe	79	22	101	65,3

Tab.23

Bei der Durchführung dieser Rechnung für die Gruppe "Frauen in der Menopause" verwendete der Computer nur noch die Parameter HCG, Alter, CEA und AFP, wegen ihrer unzureichenden "Trennschärfe" Prolaktin und β - HCG nicht.

Für die verwendeten Parameter galten dabei in Abhängigkeit vom jeweiligen Rechenschritt innerhalb der Schrittweisen Diskriminanzanalyse die folgenden F-Werte:

Zahl der einbezogenen Variablen	1	2	3	4
Variable	ln HCG	Alter	ln CEA	ln AFP
F-Wert	2,67	1,58	0,47	0,32

Tab.24

Ergebnis der mit diesen Parametern durchgeführten Schrittweisen Diskriminanzanalyse:

Tatsächl. Gruppe Zu- ord- nung	Gruppe "Nicht-Ca" (n = 31)	Gruppe "Ca" (n = 52)	Summe	% richtig eingeord- net
"Nicht-Ca"	16	23	39	51,6
"Ca"	15	29	44	55,8
Summe	31	52	83	54,2

Tab.25

V) Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Seren von insgesamt 184 Frauen, die alle wegen abklärungsbedürftiger Brustbefunde in die Klinik gekommen waren, untersucht. Es stellte sich nachträglich - durch die feingewebliche Untersuchung der Biopsie, bzw. der Operationspräparate - heraus, daß 74 Patientinnen ein Mamma-Carcinom oder -Carcinoma-in-situ gehabt hatten, 110 Patientinnen kein Carcinom. Diese 110 Patientinnen waren als echte Kontrollgruppe "gesund" ungeeignet, denn sie hatten Beschwerden gehabt, die zum Krankenhausaufenthalt geführt hatten; außerdem waren in vielen Fällen bei diesen 110 Patientinnen auch histologisch krankhafte Veränderungen der Brustdrüse nachgewiesen worden (z.B. Mastopathie), die zwar keine maligne Entartung darstellen, aber auch keinesfalls als bloße Variante der Norm oder gar als "gesundes Gewebe" gelten können.

Der Vergleich der beiden Gruppen "Ca" und "Nicht-Ca" erlaubte daher von vornherein keine Aussage über "krank" oder "gesund", sondern konnte bestenfalls eine Möglichkeit zur besseren Abgrenzung maligner von benignen Brustdrüsen-erkrankungen darstellen.

Waren schon die Untergruppen, die sich auf Grund der unterschiedlichen Histologien ergaben, und erst recht die "Sondergruppen" (Sonderfälle; Gruppe der Frauen, für die nicht alle Serumparameter bestimmt worden waren; Gruppe der Frauen, deren Histologieergebnis wegen nicht durchge-

fürter Biopsie oder Operation fehlte) zahlenmäßig so klein, daß eine getrennte statistische Auswertung nicht sinnvoll erschien, so war auch das letztlich verbleibende Kollektiv von 184, bzw. von 74 und 110 Frauen wegen der beschriebenen Heterogenität nicht groß genug, um in etwa als repräsentativ für die Gruppen "Ca"/"Nicht-Ca" allgemein gelten zu können.

In der Auswertung der Ergebnisse kam die meßtechnische Schwierigkeit dazu, daß sich nämlich trotz aller Spezifität und der Exaktheit, die mittlerweile mit der RIA-Methode erreichbar ist, die untere Meßgrenze immer noch als zu hoch herausstellte, um einen Großteil der Werte überhaupt genau bestimmen zu können; viele der Patientinnen hatten Serumwerte, die jeweils noch unterhalb der unteren Nachweisgrenze des betreffenden Parameters lagen. So waren bezüglich des Parameters AFP in der Gruppe der Carcinom-Patientinnen 12%, in der Gruppe der Nicht-Carcinom-Patientinnen 10% nicht exakt meßbar; für den Parameter HCG waren es in der Gruppe der Carcinompatientinnen 47%, in der Gruppe der Nicht-Carcinom-Patientinnen 80%(!), für β -HCG in der Gruppe der Carcinom-Patientinnen 50%, in der Gruppe der Nicht-Carcinom-Patientinnen 58%.

Es ergab sich auf diese Weise eine Häufung der Werte an der unteren Meßgrenze, die einerseits zwar auch bei empfindlicheren Meßverfahren so hätte zustande gekommen sein können (Mengenangaben in der Medizin, wie Körpergewicht, Körpergröße, usw. sind häufig annähernd logarithmisch normalverteilt, d.h. die Werte häufen sich am unteren

Skalenende; vergl. Lit. Nr. 19), von der andererseits aber vermutet werden mußte, daß sie auch Ergebnis der relativen Ungenauigkeit der Nachweismethoden war, und daß die Werte anders verteilt gewesen wären, wenn die untere Nachweisgrenze niedriger gelegen hätte.

Über die tatsächliche Verteilung der Meßwerte läßt sich also keine wirklich verlässliche Aussage machen.

Durch die Dominanz der Meßwerte an der unteren Nachweisgrenze brachte die Logarithmierung der Originaldaten der Serumwerte insbesondere für die Parameter HCG und β - HCG nicht den gewünschten Erfolg, d.h. keine deutliche Angleichung der Verteilung der Werte an eine Normalverteilung. Eine zweite Logarithmierung der Werte erschien daher nicht sinnvoll. Annähernd normalverteilte Werte hatten sich durch die Logarithmierung der Daten aber für AFP, sowie für Prolaktin und CEA (vergl. auch die Arbeit von C. Heuschmid, Lit. Nr. 16) ergeben.

Die ungenügenden Voraussetzungen für die Berechnungen von seiten der Parameter HCG und β - HCG lassen die Relevanz der solchermaßen erzielten Ergebnisse allerdings von vorneherein als fraglich erscheinen.

Daß das Alter der Patientinnen mit Mamma-Carcinom insgesamt, im Durchschnitt, höher war als das der Nicht-Carcinom-Patientinnen, war aus den Originaldaten ersichtlich, die graphisch in Form der STRIPS (s. Abb. 2) dargestellt wurden,

und zeigte sich erneut in der Varianzanalyse für die Variable "Alter", in der die Mittelwertsunterschiede zu einem hohen F-Wert führten, so daß Alter zur Differenzierung zwischen Carcinom- und Nicht-Carcinom-Patientinnen geeignet erschien (s. Tab. 10). Dieses Ergebnis überraschte nicht sonderlich, sind Carcinom-Patienten - von bestimmten Carcinomen abgesehen - doch in der Regel älter als Patienten ohne Carcinom. Das Alter war im übrigen als einzige der untersuchten Variablen in etwa normalverteilt, so daß seine Werte nicht logarithmiert werden mußten.

Verhalten der einzelnen untersuchten Variablen

1) AFP

Für die Variable AFP zeigte sich kein sehr grosser Unterschied in den Mittelwerten zwischen den Gruppen "Ca" und "Nicht-Ca" (s. Tab. 2 und 3). Über dem für diese Untersuchung festgelegten Höchstwert für AFP von 10 ng/ml Serum als obere Norm für Gesunde lagen nur 18,9% der Carcinom-Patientinnen (14 von 74), in der Gruppe der Nicht-Carcinom-Patientinnen 12,7% (14 von 110). Bei den Carcinom-Patientinnen war der Maximalwert 27,2 ng AFP/ml Serum. Es handelte sich um eine Patientin mit "Lymphangiosis carcinomatosa im retromamillären Gewebe und ausgedehntem intra-ductalen Carcinom vom cribriformen und comedoformen Typ" (Zitat des histologischen Befundes; ob Metastasen nachgewiesen wurden, war nicht do-

kumentiert).

Einen noch höheren Wert, nämlich eine Serumkonzentration von 39,1 ng AFP/ml Serum, hatte in der Gruppe der Nicht-Carcinom-Patientinnen eine Frau, bei der die histologische Untersuchung des Gewebes lediglich den Befund "Fettwulst" ergeben hatte.

Daß sich AFP zur Differenzierung zwischen Carcinom- und Nicht-Carcinom-Patientinnen nicht besonders gut eignete, wurde auch im Vergleich der Mittelwerte der logarithmierten Daten deutlich (s. Tab. 10). Die logarithmierten AFP-Werte korrelierten lediglich in der Gruppe der Nicht-Carcinom-Patientinnen mit den entsprechenden Werten für β - HCG, dies aber schon nicht mehr in der Gruppe der Carcinom-Patientinnen und auch nicht für die Gesamtzahl der Patientinnen. Mit anderen Parametern korrelierte AFP nicht (vergl. Tab. 7, 8 und 9).

In der Schrittweisen Diskriminanzanalyse wurde durch die Einbeziehung der Variablen AFP (und CEA) die Rate der "richtig" zugeteilten Fälle praktisch nicht verändert (s. Tab. 13 und 14).

Unter Berücksichtigung des Menopausenstatus der Patientinnen ergab sich schon in der Varianzanalyse für die Gruppe der Frauen vor der Menopause ein niedrigerer F-Wert für AFP als ohne diese Berücksichtigung, der dann im Verlauf der sich anschließenden Schrittweisen Diskriminanzanalyse noch weiter absank.

Eine gesonderte Verwendung der Variablen AFP für die Diskriminanzanalyse kann nicht be-

urteilt werden, da in diesem Rechenvorgang nur alle Parameter gleichzeitig im Programm verwendet wurden.

In der Diskriminanzanalyse für die Frauen, die bereits in der Menopause waren, vergrößerte sich der F-Wert für AFP geringfügig.

In wie weit AFP in der vorliegenden Arbeit überhaupt korrekt beurteilt werden kann, muß aber noch anderweitig kritisch untersucht werden:

Alle übrigen Einflüsse auf die AFP-Sekretion, wie z.B. Lebererkrankungen (auch solche benignen Art), oder andere Faktoren, die, ohne daß ein Tumor vorliegen muß, die Erhöhung der Werte für AFP über die Norm bedingen können, waren unberücksichtigt geblieben, und im nachhinein war nicht mehr in Erfahrung zu bringen, ob die Patientinnen an solchen Erkrankungen zusätzlich zu denen der Brustdrüse gelitten hatten. Nur wenn zu Beginn der Untersuchung mögliche "Störgrößen", wie z.B. chronische Lebererkrankungen, oder aber auch die Existenz anderer Tumoren, wie z.B. die von Teratocarcinomen des Ovars, von Magencarcinomen mit sekundärer Leberbeteiligung oder von Cholangio-Carcinomen ausgeschlossen worden wären, wäre eine sinnvolle Aussage vielleicht eher möglich (vergl. hierzu Lit. Nr. 1; 3; 13; 30).

Nachdem sich schon die Carcinom-Patientinnen bezüglich des AFP-Titers nicht wesentlich von den Nicht-Carcinom-Patientinnen unterschieden, war auch innerhalb der Gruppe von Carcinom-Patientinnen keine Abhängigkeit des AFP-Werts von der Frage fest-

zustellen, ob das Carcinom bereits metastasiert hatte oder noch nicht; von 30 Patientinnen mit metastasierendem Mamma-Carcinom hatten 80% AFP-Werte unterhalb der oberen Grenze für Gesunde, also unter 10 ng/ml Serum (24 von 30), 20% von ihnen hatten Werte über 10 ng/ml Serum (6 von 30). Dieses Ergebnis steht in Widerspruch zu Untersuchungen von H. Schultz u.a. (vergl. Lit. Nr. 42), in denen eine signifikante Erhöhung der AFP-Werte bei Carcinom-Patienten festgestellt worden war, wenn der Tumor bereits metastasiert hatte (es handelte sich hierbei allerdings um männliche Patienten mit Nicht-Seminom des Hodens). Franchimont u.a. hatten dagegen festgestellt, daß der AFP-Wert (wie übrigens auch die Werte für HCG und β - HCG) nicht anstieg, eher sogar noch sank, wenn Metastasen nachgewiesen werden konnten, im Gegensatz zu Patienten mit Carcinomen, aber noch ohne nachweisbare Metastasierung; die Werte blieben allerdings immer noch erhöht, verglichen mit den Werten der Patienten ohne Carcinom (12).

Da die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Biopsie-, bzw. der Operationspräparate nicht einheitlich kommentiert gewesen waren, konnte auch nicht überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Höhe des AFP-Werts und dem Grad der malignen Entartung bestanden hatte, wie es Mawas u.a. 1971 bereits hatten nachweisen können (1), wenn auch für Teratoblastome (Abelev selbst - vergl. Lit. Nr. 1 - hatte keine Korrelation zwischen AFP und der Histologie bei Hepatomen festgestellt).

Letztlich muß wohl F.-G. Lehmann zugestimmt werden, der 20 - 2000 ng AFP/ml Serum für einen

Bereich relativ unspezifischer AFP-Erhöhung hielt, der sowohl für gut-, als auch für bösartige Tumoren und andere Erkrankungen als Tumoren zutreffend sei (25).

Die Diagnostik des Mamma-Carcinoms betreffend, hat sich AFP daher in der hier vorliegenden Untersuchung als nur ungenügend geeignet für die Erkennung von Mamma-Carcinom-Trägerinnen gezeigt und die Erwartung, ein Tumormarker für Brustkrebs zu sein, nicht erfüllen können.

2) HCG und β - HCG

Der Parameter HCG fiel bereits bei der Betrachtung der Originaldaten auf, und zwar dadurch, daß, anders als übrigens für β - HCG, ein deutlicher Unterschied zwischen den Mittelwerten in der Gruppe der Carcinom-Patientinnen und den Mittelwerten der Patientinnen ohne Carcinom zu bestehen schien. Von den Carcinom-Patientinnen hatten immerhin 43,2% (32 von 74) HCG-Werte oberhalb der oberen Norm für Gesunde (1 ng HCG/ml Serum); bei den Nicht-Carcinom-Patientinnen waren dies nur 18,2% (20 von 110). Bei der Betrachtung der Originaldaten von β - HCG fiel auf, daß in der Gruppe der Carcinom-Patientinnen von den 50% der Werte, die überhaupt exakt hatten bestimmt werden können (Erläuterungen dazu s. weiter unten), alle noch in dem Bereich lagen, der für Gesunde als Normbereich galt, nämlich niedriger als 1,5 ng β - HCG/ml Serum. In der Nicht-Carcinom-Patientinnen-Gruppe hatten 42% der Werte für β - HCG genau bestimmt werden können,

davon waren zwei erhöht gewesen; beides Patientinnen mit Mastopathia cystica fibrosa, eine von ihnen "mit erheblichen Epithelproliferationen (II)" (Zitat des histologischen Befundes); beide Male eine β - HCG-Konzentration von 1,7 ng/ml Serum.

Gerade bei HCG und β - HCG zeigte sich, daß die verwendete Meßmethode noch nicht die erforderliche Exaktheit besitzt, um die Werte genau anzugeben, denn in der Gruppe der Carcinom-Patientinnen lagen z.B. für HCG 47% unterhalb der unteren Meßgrenze des RIA-Kits, in der Gruppe der Nicht-Carcinom-Patientinnen waren es sogar 80%; für β - HCG waren es in der Gruppe der Carcinom-Patientinnen 50%, in der Gruppe der Nicht-Carcinom-Patientinnen 58%(!). Die Logarithmierung der Einzelwerte konnte die Verteilung der Daten wegen der starken Häufung der Werte an der unteren Meßgrenze damit nicht - auch nicht angenähert - zu Normalverteilungen transformieren, während sich durch die Transformierung der AFP- und vor allem der Prolaktin- und CEA-Werte diese Verteilungen Normalverteilungen angeglichen hatten.

Die Bedingungen für die diskriminanzanalytischen Berechnungen bezüglich der Parameter HCG und β - HCG waren somit unzureichend erfüllt, so daß die Ergebnisse dieser Berechnungen nur mit Zurückhaltung bewertet werden können (s. auch die Abb. 3 und 4).

In der Bestimmung der Korrelationskoeffizienten zeigte sich dann, daß zwischen dem HCG-Wert und dem Alter in der Gruppe der Nicht-Carcinom-Patientinnen eine gewisse Korrelation bestand (s. Tab. 8), ebenso zwischen HCG und dem Alter einer Patientin

bezogen auf das Gesamtkollektiv (s.Tab.9), nicht aber für dieses Variablenpaar in der Gruppe der Carcinom-Patientinnen.

Dieses Ergebnis ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß die Carcinom-Patientinnen im Durchschnitt älter waren als die Nicht-Carcinom-Patientinnen, fast die Hälfte von ihnen aber nicht exakt bestimmbare HCG-Werte hatte, da diese unterhalb der unteren Nachweisgrenze lagen (s.o.).

Andererseits fällt bei der Betrachtung der graphischen Darstellung (als Korrelationsdiagramm) auf, daß in der Gruppe der Carcinom-Patientinnen einige noch junge Frauen mit relativ hohen HCG-Werten sind (vergl. Abb.6 und 7). Daher eventuell auch der niedrige Korrelationskoeffizient ($r = 0,14$); es gibt in diesem Kollektiv eben nicht nur hohe HCG-Werte in höherem Alter oder niedrige HCG-Werte in höherem Alter, was eine gewisse Korrelation der Werte untereinander bedeuten würde.

Ließe sich also vielleicht aufgrund des HCG-Werts im Serum einer Frau eine Aussage darüber machen, in wie weit sie carcinom-gefährdet ist oder nicht, wenigstens bei Frauen, die relativ jung sind?

Leider wurde diese Hoffnung in der später durchgeführten Diskriminanzanalyse nicht erfüllt (s.S.65).

Für das Variablenpaar CEA/HCG fand sich nur für die Gruppe aller Patientinnen zusammen eine statistisch signifikante Korrelation mit

FILE SHEU
SCATTERGRAM OF (DOWN) VS LN HCG
4.25 12.75 21.25 29.75 38.25 46.75 55.25 63.75 72.25 80.75

(ACROSS) V1

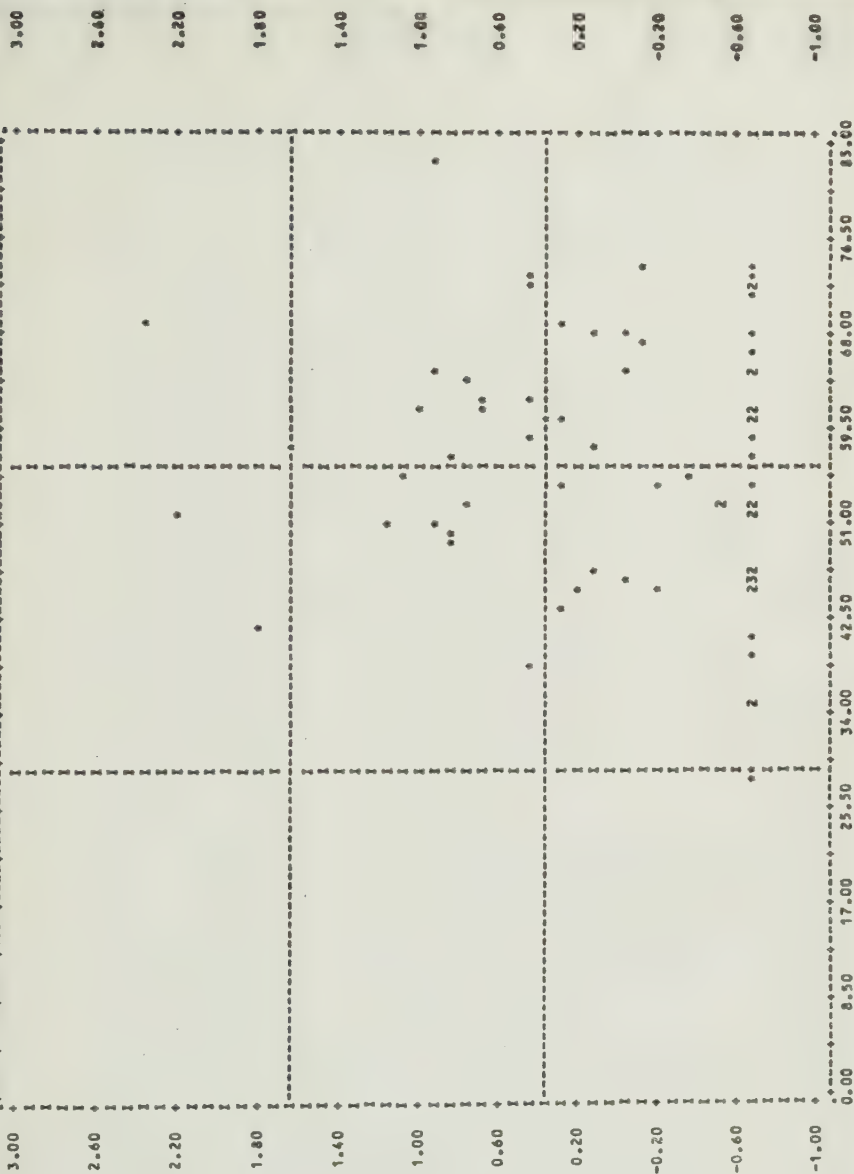


Abb.6 :
Correlationsdiagramm ln HCG/Alter für Ca-Patientinnen

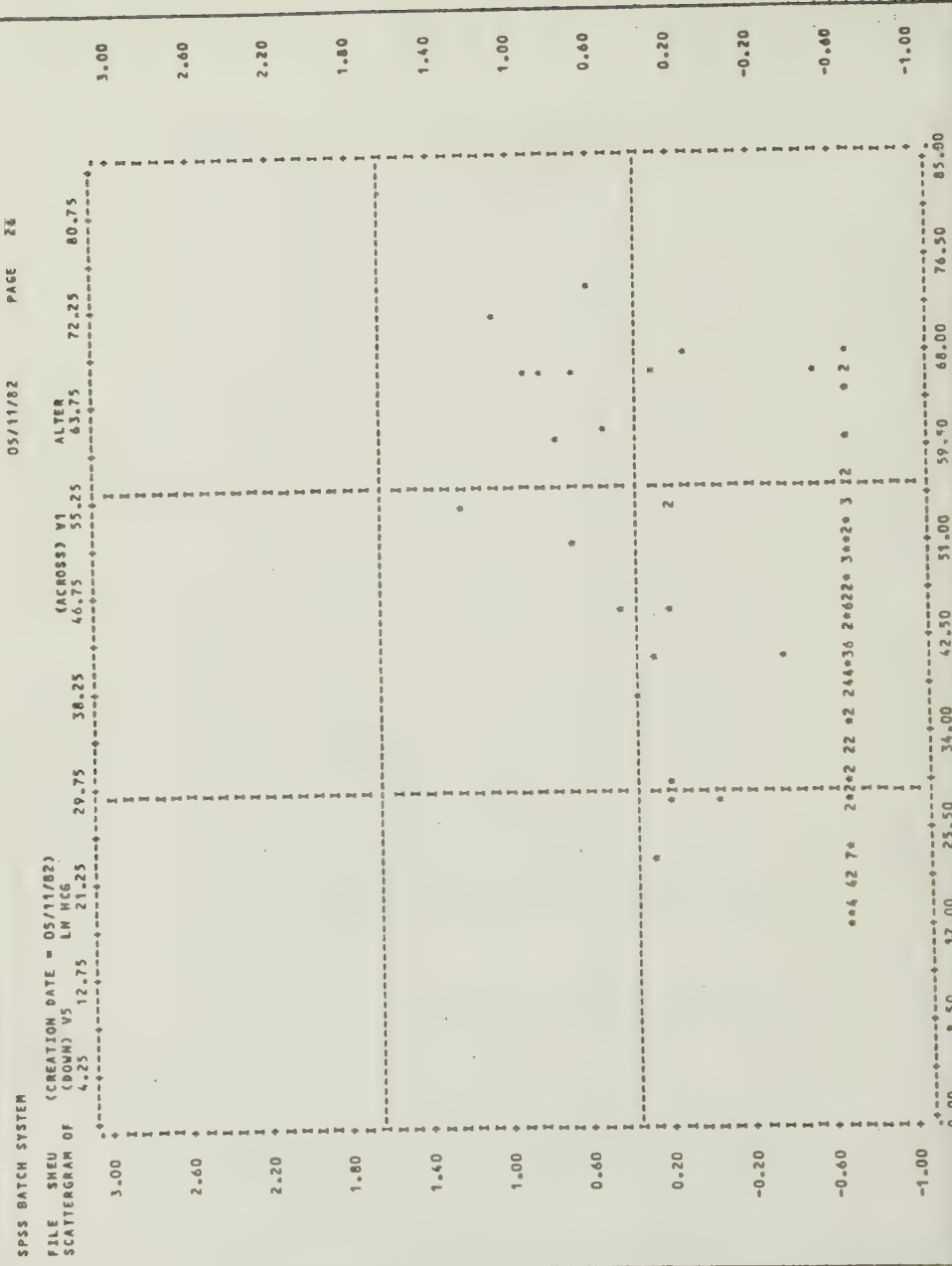


Abb.7 :
Korrelationsdiagramm ln HCG/Alter für Nicht-Ca-Patientinnen

dem Korrelationskoeffizienten $r = 0,20$, weder jedoch für die Gruppe der Carcinom-Patientinnen, noch für die der Nicht-Carcinom-Patientinnen. Der Korrelationskoeffizient für dieses Variablenpaar für das Gesamtkollektiv der untersuchten Frauen muß aber mit Vorsicht interpretiert werden. Aus der graphischen Darstellung ging eine tatsächliche Korrelation nicht eindeutig hervor, dagegen fiel ein extrem hoher CEA-Wert auf, der möglicherweise mit für die vermeintliche Abhängigkeit der Variablen CEA/HCG in dieser Gruppe verantwortlich ist. Außerdem wurde auch hier wieder die beachtliche Häufung der HCG-Werte an der unteren Nachweisgrenze für HCG deutlich (123 von 184 Frauen hatten HCG-Werte niedriger noch als $0,2 \text{ ng/ml Serum}$). Diese Tatsache schränkt die Aussagekraft des Korrelationskoeffizienten nochmals ein (s. hierzu auch Abb. 8).

(Bezüglich der Korrelationskoeffizienten für die Variablen $\text{HCG} / \beta - \text{HCG}$ s. später).

Bemerkenswerterweise findet sich eine auf dem 5%-Niveau signifikante Korrelation zwischen AFP und $\beta - \text{HCG}$ in der Gruppe der Nicht-Carcinom-Patientinnen, nicht aber für die Gruppe der Carcinom-Patientinnen und auch nicht für alle Patientinnen zusammen (s. Tab. 8 und 9). Eine Erklärung hierfür konnte bislang nicht gefunden werden, zumal auch die graphische Darstellung dieses Variablenpaares keine auffälligen Unterschiede zwischen den zwei Teilkollektiven erkennen ließ.

Die formale Berechnung der Korrelationskoeffizienten hatte dabei primär auf einen Unterschied

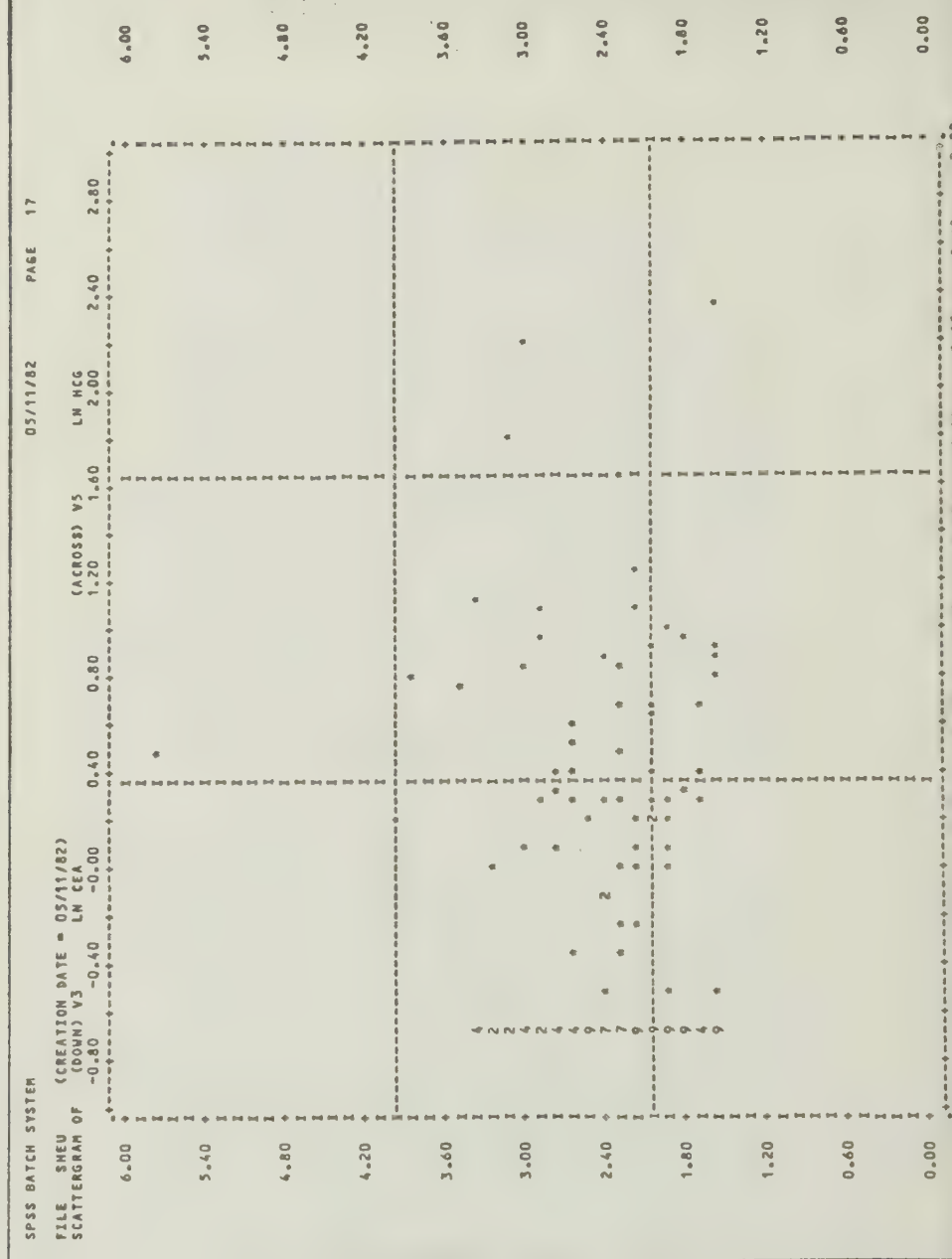


Abb.8 :

Korrelationsdiagramm ln CEA/ln HCG für alle Patientinnen

in der Zusammenhangsstruktur der beiden Variablen in den zwei Kollektiven schließen lassen. Die beiden gruppenspezifischen Korrelationsdiagramme konnten diese Annahme nicht bestätigen.

Hingegen zeigte sich bei der Betrachtung der Diagramme ein Diskretisierungseffekt bedingt durch die Meßgenauigkeit, d.h. es entstand der Eindruck einer diskreten Verteilung der Werte (s. auch Abb. 9). Durch Nachfrage im Endokrinologischen Labor der Universitäts-Frauenklinik stellte sich heraus, daß die Werte immer nur mit einer Genauigkeit von 0,1 ng Unterschied gemessen werden konnten (Zwischenwerte wie 0,15 ng oder 0,25 ng waren nicht möglich). Insgesamt traten durch die Meßgenauigkeit der Nachweismethode bedingt, jeweils überhaupt nur 8 verschiedene Werte für β - HCG auf (In der Nicht-Carcinom-Patientinnen-Gruppe: 0,2 ng/ml Serum; 0,3 ng/ml Serum; 0,4 ng/ml Serum; 0,5 ng/ml Serum; 0,7 ng/ml Serum; 0,8 ng/ml Serum; 0,9 ng/ml Serum; 1,7 ng/ml Serum; in der Carcinom-Patientinnen-Gruppe: 0,2 ng/ml Serum; 0,3 ng/ml Serum; 0,4 ng/ml Serum; 0,5 ng/ml Serum; 0,6 ng/ml Serum; 0,7 ng/ml Serum; 1,1 ng/ml Serum; 1,2 ng/ml Serum;).

Die Korrelationskoeffizienten selbst sagen daher wenig über die Abhängigkeitsstruktur zwischen AFP und β - HCG in der Gruppe der Nicht-Carcinom-Patientinnen aus.

Als sich in der Varianzanalyse für HCG ein auffallend hoher F-Wert ergab, hofften wir, damit einen Parameter gefunden zu haben, der zur "Er-

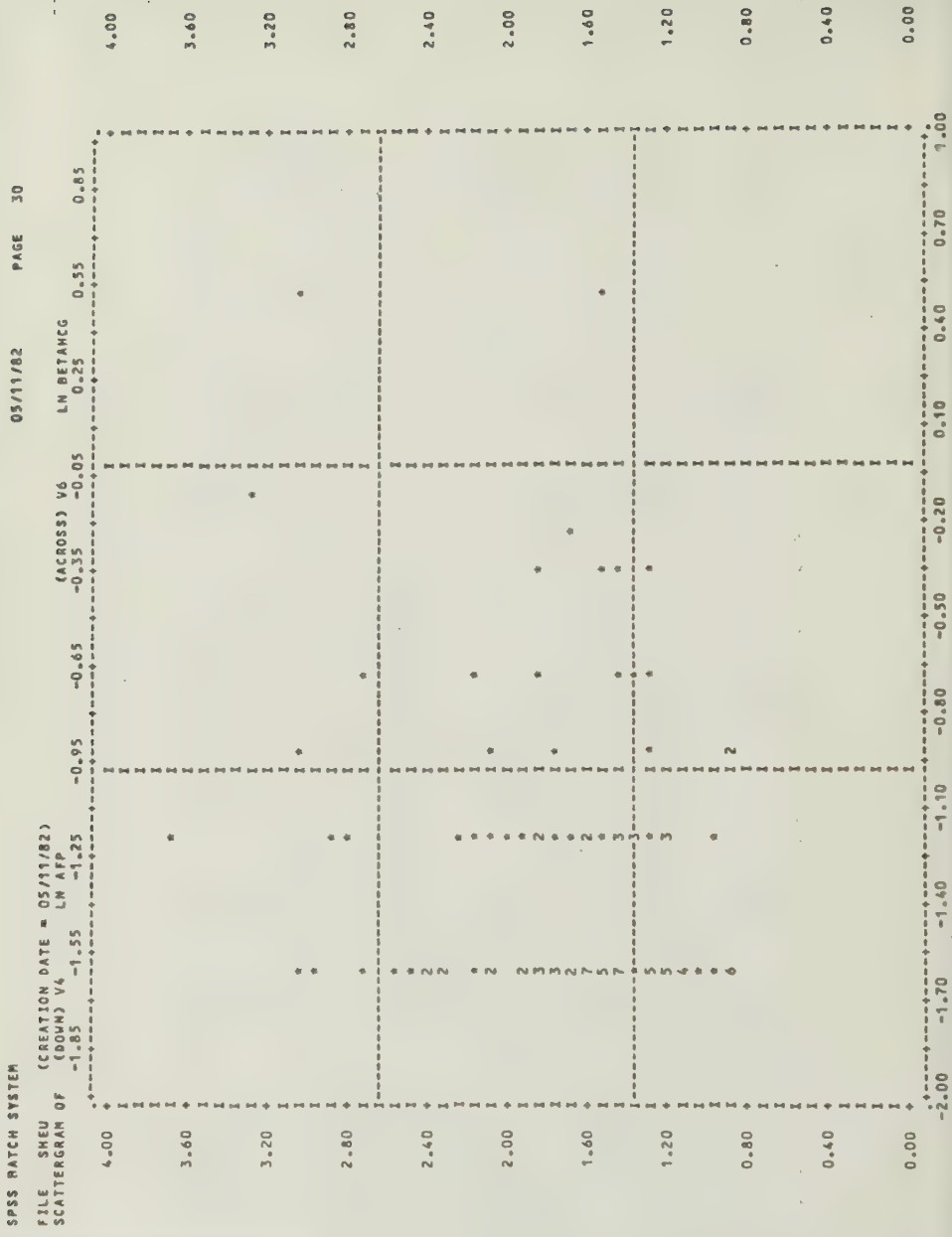


Abb.9 :
Korrelationsdiagramm ln AFP/ln β - HCG für Nicht-Ca-Patientinnen

kennung" von Mamma-Carcinom-Patientinnen in Abgrenzung von Frauen mit anderen als Krebserkrankungen der Brust führen könnte; die "Richtig"-Einordnung der Patientinnen erfolgte unter alleiniger Verwendung dieses Parameters zu 69,0%, wobei aber vorwiegend Nicht-Carcinom-Patientinnen erkannt wurden (s.Tab.10,11 und 12).

Unter Hinzunahme der anderen Variablen konnte dieses Ergebnis nicht, bzw. nur unwesentlich verbessert werden (vergl.Tab.12,13 und 14). Mit allen vier überhaupt in dieser Diskriminanzanalyse verwendeten Variablen HCG, Prolaktin, AFP und CEA zeigte sich eine geringe Verbesserung des Ergebnisses bezüglich der Richtigeinordnung der Carcinom-Patientinnen, allerdings verbunden mit einer im Vergleich zu vorherigen Schritten dieser Diskriminanzanalyse schlechteren Einordnung der Nicht-Carcinom-Patientinnen, d.h. es stieg die Zahl der Frauen, die ein Mamma-Carcinom hatten und tatsächlich als solche erkannt wurden, aber es stieg auch die Zahl derjenigen, die fälschlicherweise für Patientinnen mit Carcinom gehalten wurden, obwohl sie kein Mamma-Carcinom hatten.

Die anschließende Neueinteilung der Patientinnen in Abhängigkeit davon, ob sie zum Zeitpunkt der Blutentnahme schon in der Menopause gewesen waren oder noch nicht, war notwendig geworden um zu vermeiden, daß Abhängigkeiten zwischen dem Alter der Patientin und der Frage, ob sie ein Mamma-Carcinom hatte oder nicht, sowie zwischen dem Alter und der Höhe des Prolaktin-

spiegels (s.auch die Arbeit von C.Heuschmid, Lit.Nr.16) oder zwischen dem Alter und der Höhe der Serumwerte für HCG (vergl.Tab.8 und 9) unberücksichtigt blieben,und der betreffende Serumparameter deshalb eventuell fälschlicherweise als gut trennend erschien.

Bei der Neueinteilung zeigte sich noch prägnanter als bei der bloßen Betrachtung der Altersverteilung,daß ältere Patientinnen (= Frauen in der Menopause) häufiger auch diejenigen waren,die ein Mamma-Carcinom hatten;70,3% der Carcinom-Patientinnen waren schon in der Menopause,von den Nicht-Carcinom-Patientinnen waren es nur 28,2%.

Unter Berücksichtigung des Menopausenstatus hatte HCG von allen Serumparametern wiederum den höchsten F-Wert,sowohl in der Gruppe der Frauen vor,als auch in der Gruppe der Frauen in der Menopause.Die Einteilung der Patientinnen entsprechend ihrer tatsächlichen Verteilung in den Gruppen "Ca" und "Nicht-Ca" gelang aber insgesamt nur in 60,4% der Fälle bei Frauen vor der Menopause,dabei in der Gruppe der Frauen mit Mamma-Carcinom nur in 36,4%,und außerdem erst bei Verwendung aller Serumparameter,und in der Gruppe der Frauen in der Menopause,mit den Variablen HCG, AFP und CEA,insgesamt in 55,4% der Fälle,davon in 51,9% der Carcinom-Patientinnen (s.Tab.18 und 21).

Unter vergleichbaren Bedingungen (identische Patientinnenkollektive,Verwendung jeweils derselben Parameterkombinationen) verbesserte anschließend die Hinzunahme der Variablen "Alter" die Richteiginordnung der Carcinom-Patientinnen in

der Gruppe der Frauen in der Menopause nur geringfügig von 51,9% auf 55,8%, dafür in der Gruppe der Frauen vor der Menopause beinahe auf das Doppelte, nämlich von 36,4% auf 68,2% (vergl. Tab. 18 und 23). Die Nicht-Carcinom-Patientinnen wurden als solche dabei durch die zusätzliche Verwendung der Variablen "Alter" weniger oft erkannt (also eher für Carcinom-Patientinnen gehalten) als ohne Berücksichtigung des Alters. HCG wurde während der Diskriminanzanalyse sowohl für die Patientinnen in, als auch für die Patientinnen vor der Menopause unter Mitberücksichtigung des Alters ein immer schlechter trennender Parameter (sinkende F-Werte).

β - HCG zeigte in den Varianz- und in den sich anschließenden Diskriminanzanalysen kaum Ähnlichkeiten zum Verhalten von HCG, es verhielt sich z.T. sogar entgegengesetzt (als z.B. zu Anfang HCG der Parameter mit dem höchsten F-Wert war - vergl. Tab. 10 - , hatte β - HCG einen so kleinen F-Wert, daß es zur Diskriminanzanalyse gar nicht mehr genommen wurde). Seine zeitweilig äußerst niedrigen F-Werte machten höchst unwahrscheinlich, daß es sich zur Differenzierung zwischen Carcinom- und Nicht-Carcinom-Patientinnen eignet; nur in Diskriminanzanalysen, zu deren Berechnung alle Serumparameter gemeinsam verwendet wurden, wurde es miteinbezogen.

Parallelen zwischen HCG, das ein gut geeigneter Parameter zu sein versprach, und β - HCG

in der Fähigkeit zur Richtigerkennung von Mamma-Carcinom-Patientinnen schienen in der hier untersuchten Gruppe von Frauen nicht vorhanden zu sein.

Es wäre interessant zu wissen, ob sich in anderen Untersuchungen zum gleichen Thema ein ähnliches Verhalten feststellen läßt oder nicht.

Bereits bei der Berechnung der Korrelationskoeffizienten war aufgefallen, daß sich für das Variablenpaar HCG/ β - HCG kein statistisch signifikanter Korrelationskoeffizient in der Carcinom-Patientinnen-Gruppe und in der Nicht-Carcinom-Patientinnen-Gruppe fand, nur in der Gruppe aller Patientinnen zusammen, allerdings auch nur mit $r = 0,17$ und nur signifikant auf dem 5%-Niveau (vergl. Tab. 7, 8, 9, sowie die Abb. 10, 11 und 12).

Eigentlich wäre zu erwarten gewesen, daß größenordnungsmäßig ein Zusammenhang zwischen HCG und β - HCG besteht, da sich HCG ja aus α - HCG und β - HCG zusammensetzt und β - HCG immer einen bestimmten Teil von Gesamt-HCG ausmacht.

Vielleicht liegt eine mögliche Ursache für das scheinbare Fehlen eines Zusammenhangs zwischen der Höhe des HCG- und der des β - HCG-Werts in der Meßmethode, die für diese beiden Parameter bislang noch nicht gleich exakt ist: Die Höhe des Serumspiegels von β - HCG kann genauer gemessen werden als die des Gesamt-HCG, wodurch es u.a. auch dazu kommt, daß die obere

FILE SHEU
SCATTERGRAM OF (DOWN) V5 LN HCG
(CREATION DATE = 05/11/82)
-1.85 -1.55 -1.25

(ACROSS) V6
LN DETAHCG
-0.35 -0.05

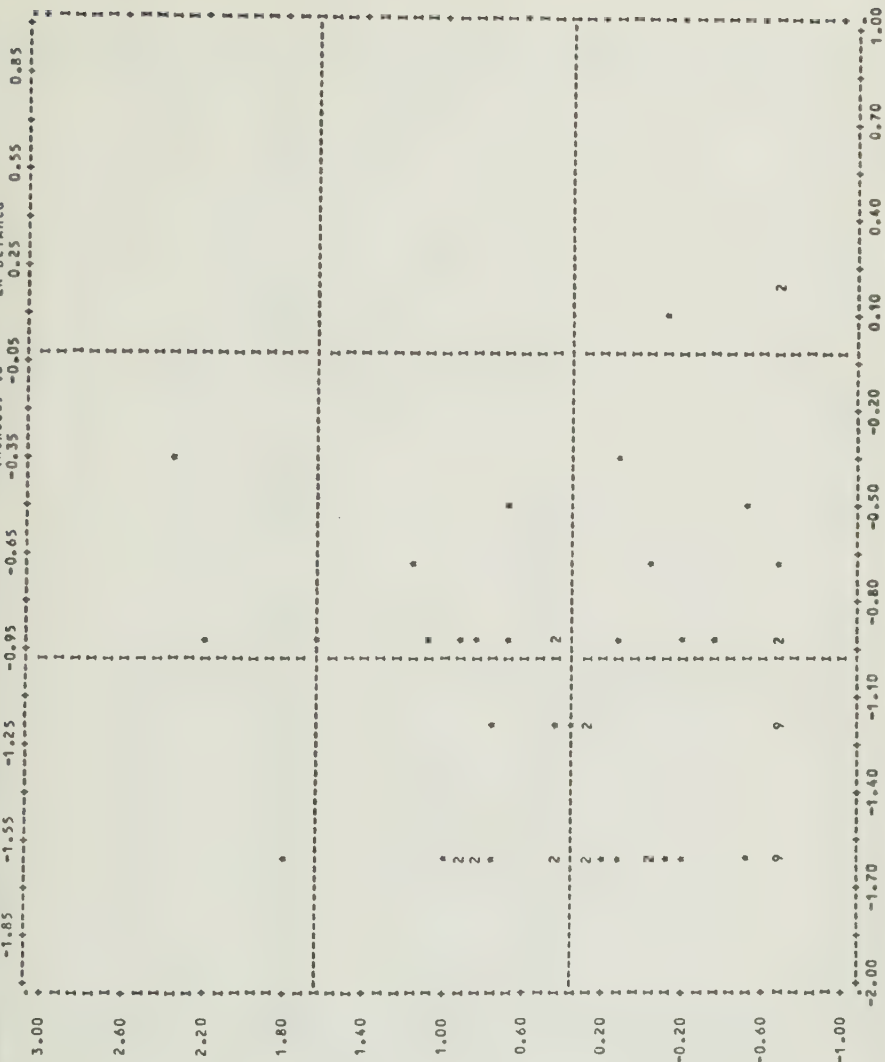


Abb.10 :

Korrelationsdiagramm $\ln \text{HCG} / \ln \beta - \text{HCG}$ für Ca-Patientinnen

SPSS BATCH SYSTEM
FILE SHFU
SCATTERGRAM OF
(DOWN) VS
(ACROSS) V6
LN HCG
LN BETAMCG

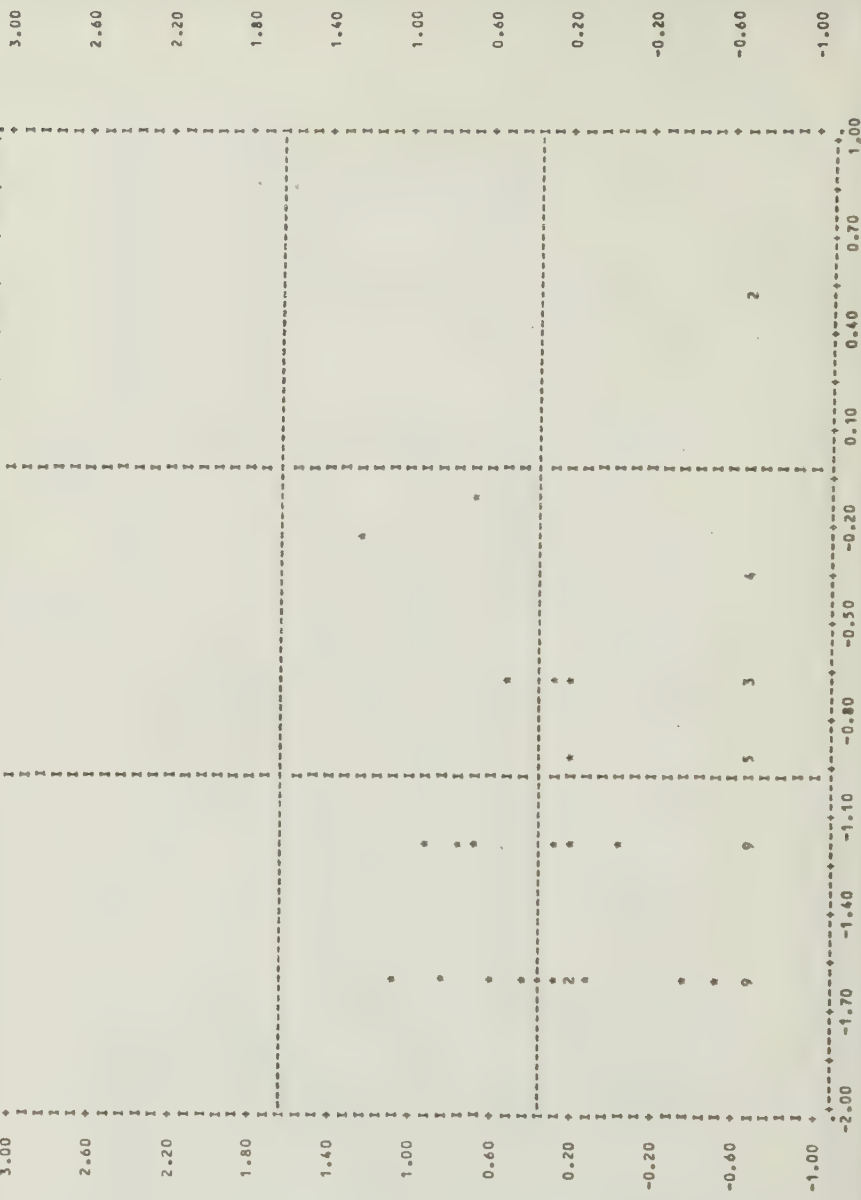
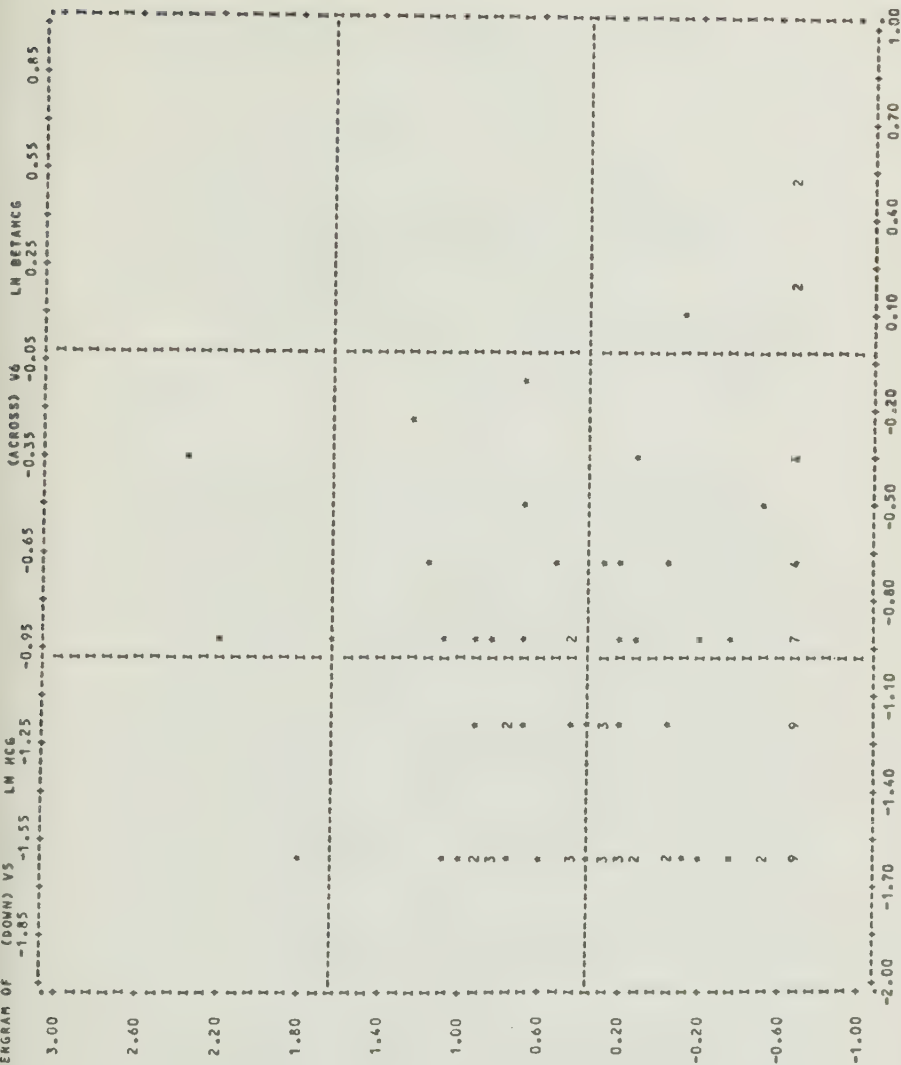


Abb. 11 :
Correlationsdiagramm ln HCG/ln β - HCG für Nicht-Ca-Patientinnen

FILE SHEU
SCATTERGRAM OF
(DOWN) V5
-1.85 -1.55 -1.25 LM HCG
(CREATION DATE = 05/11/82)



relationsdiagramm $\ln HCG / \ln \beta - HCG$ für alle Patientinnen

Normgrenze für β - HCG höher liegt als für Gesamt-HCG (vergl. Einleitung).

Bei einigen der hier untersuchten Seren wurden daher sogar höhere β - HCG-Werte als HCG-Werte gemessen.

Eine befriedigende Erklärung dafür, warum in der Gruppe der Carcinom-Patientinnen, sowie in der der Nicht-Carcinom-Patientinnen für HCG/ β - HCG kein statistisch signifikanter Korrelationskoeffizient gefunden wurde, konnte letztlich nicht gegeben werden.

Ob HCG tatsächlich ein so gut trennender Parameter ist, wie es durch seine meistens recht günstigen F-Werte aussah, muß allerdings angezweifelt werden. Die Einordnung der Carcinom-Patientinnen erfolgt allein mit seiner Hilfe z.B. nur zu 51,4% (s. Tab. 12). Auch das Ergebnis von 68,2% richtig erkannter Carcinom-Patientinnen in der Gruppe der Frauen vor der Menopause kommt nicht durch HCG zustande, sondern vor allem durch die Mitberücksichtigung des Faktors "Alter". Außerdem werden die gerade wegen ihres Alters stärker carcinom-gefährdeten Frauen, nämlich die, die bereits in der Menopause sind, in sämtlichen Diskriminanzanalysen, unabhängig von der Zahl und der Art der verwendeten Variablen, nicht ausreichend oft erkannt, wenn sie ein Mamma-Carcinom haben (vergl. Tab. 21 und 25).

Eine befriedigende Erkennung von Patientinnen mit Mamma-Carcinom im Unterschied zu Nicht-Carcinom-Patientinnen ist mit HCG also nicht möglich,

ebensowenig mit β - HCG oder Kombinationen aus diesen beiden mit anderen hier untersuchten Variablen (AFP, Prolaktin, CEA).

Was die Beurteilung von HCG und β - HCG als mögliche Tumormarker in der Diagnostik des Mamma-Carcinoms mit Hilfe der hier untersuchten Seren angeht, müssen aber noch einige allgemeine Bemerkungen gemacht werden:

So war zwar gesichert, daß zum Zeitpunkt der Blutentnahme keine der Patientinnen schwanger war (die Frauen, von denen sich im nachhinein herausstellte, daß sie schwanger waren, wurden ja aus der Bewertung genommen - vergl. Einleitung), aber andere Faktoren als eine Schwangerschaft, die u.U. auch eine HCG- oder β - HCG-Sekretion bedingen können, waren nicht explizit ausgeschlossen worden. So waren die Frauen der hier untersuchten Gruppe z.B. nicht daraufhin überprüft worden, ob zusätzlich zu ihrer Brustdrüsenerkrankung eine chronische Niereninsuffizienz bestanden hatte, wie es P. Franchimont als mögliche Ursache für nicht-tumorbedingte Erhöhung von β - HCG im Serum beschrieben hat (10). Auch war nicht bekannt, ob die Patientinnen nicht zusätzlich an Rektum-Kolon-Carcinomen, Multiplem Myelom, Malignem Mesotheliom, Magen- oder Pankreas-Carcinomen litten, d.h. an Erkrankungen, von denen beschrieben wurde, daß sie mit erhöhten Serumwerten für HCG einhergehen (6;35).

Da sich der histologische, wie auch der klinische Befund bei den hier untersuchten Patientinnen im wesentlichen auf die Brüste kon-

zentrierte, war auch nicht eindeutig geklärt, ob die Frauen außer ihren Brustdrüsenkrankungen Uterusmyome oder gar Uterus-Carcinome hatten - ebenfalls Veränderungen, die in der Literatur als mögliche Ursache erhöhter HCG-Werte beschrieben worden sind (15;31).

Die histologischen Befunde waren nicht vergleichbar ausführlich erhoben worden, und die Zahl der Patientinnen in den sich aus den verschiedenen Befunden ergebenden Untergruppen war für eine statistisch einigermaßen sinnvolle Aussage viel zu gering. Ergebnisse anderer Autoren, die Histologie betreffend, wie z.B. die fehlende Korrelation zwischen den histologischen Carcinom-Typen und den Werten für HCG, β - HCG (und CEA) (12), die Vermutung, je geringer der Differenzierungsgrad der Mamma-Carcinom-Zellen sei, umso eher sei β - HCG nachweisbar (28), oder die Feststellung, eine meßbare HCG-Konzentration im Serum sei Ausdruck eines lokal invasiven Wachstums (im Gegensatz zu noch nicht infiltrierend wachsenden Carcinomen, die durchaus ohne HCG-Nachweis einhergehen können; fehlende Erhöhung der HCG-Konzentration bedeute also nicht automatisch Abwesenheit von Carcinomen) (7), konnten daher in der hier vorliegenden Studie nicht überprüft, geschweige denn bestätigt werden.

Im hier untersuchten Patientinnen-Kollektiv hatten von allen Carcinom-Patientinnen insgesamt 41,9% erhöhte HCG-Werte im Serum, bei den Frauen deren Mamma-Carcinom bereits metastasiert hatte, war HCG in 40% der Fälle erhöht (bei 12 von 30),

bei den Patientinnen mit Carcinom, aber offenbar noch ohne Metastasen, in 43,2% (19 von 44). Ähnliche Ergebnisse, d.h. keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Parameters HCG zwischen den Untergruppen "Ca mit Metastasen" und "Ca ohne Metastasen", sind auch in anderen Arbeiten gefunden worden (vergl. Lit. Nr. 7; 46; 47), anders als bei H. Schultz u. Mitarb. (42), in deren Untersuchung bei Vorliegen von Metastasen AFP- und HCG-Werte signifikant erhöht gewesen waren (allerdings handelt es sich in der zitierten Untersuchung um eine Studie an Patienten mit Nicht-Seminomen des Hodens).

Daß die Werte für AFP, HCG und β - HCG sogar eher fallen, wenn eine Carcinom-Patientin Metastasen hat, im Gegensatz zu Patientinnen mit Carcinom ohne Metastasen, aber immer noch über die obere Normgrenze für Gesunde erhöht bleiben, wie es P. Franchimont festgestellt hat (12), konnte nicht bestätigt werden, läßt sich auch nur mit größeren Patientinnengruppen überprüfen.

Die Gruppe aller Patientinnen betrachtet, konnte kein Parameter allein die Carcinom-Patientinnen in ausreichendem Prozentsatz von den Nicht-Carcinom-Patientinnen unterscheiden, eine Beobachtung, die auch Tormey u. a. (46) gemacht haben. Ebenso blieb der Versuch, durch gleichzeitige Verwendung mehrerer Variabler ein besseres Ergebnis zu erzielen, unbefriedigend, sowohl für die Gruppe der Patientinnen insgesamt, als auch, unter Berücksichtigung des Menopausenstatus sowie des Alters, für die dadurch entstandenen Untergruppen.

Die relativ beste Richtigerkennung von Carcinom-Patientinnen wurde mit der Parameterkombination

Alter, HCG, AFP, Prolaktin, CEA, β - HCG

erreicht (68,2%), d.h. mit allen hier untersuchten Variablen zusammen, aber auch nur für die Gruppe der Frauen vor der Menopause. Wie schon erwähnt, ergab diese Variablenkombination für die Frauen, die allein schon wegen ihres Alters stärker krebgefährdet sind, nämlich die Frauen in der Menopause, nur eine Richtigerkennung der Carcinom-Patientinnen von 55,8%.

Die Beobachtung, daß mit steigender Zahl der verwendeten Parameter zur Erkennung von Carcinom-Patientinnen, bzw. -Patienten allgemein, auch der Anteil der richtig Erkannten steigt (vergl. Lit.Nr.46), konnten wir bestätigen für die Gruppe aller Patientinnen zusammen (s. Tab. 12, 13 und 14), die Verbesserung des Ergebnisses von 51,4% nur mit Hilfe von HCG als Parameter auf 59,5% mit HCG, Prolaktin, AFP und CEA gleichzeitig war aber noch völlig unzureichend.

Buckley et al. (7) hatten die Vermutung geäußert, die HCG-Konzentration falle bei Carcinom-Patienten mit steigendem Alter. In der von ihnen erstellten Studie waren aber nur Rektum- und Kolon-Carcinom-Patienten untersucht worden, keine Frauen mit Brustkrebs. Im hier untersuchten Kollektiv waren die Carcinom-Patientinnen im Durchschnitt älter als die Nicht-Carcinom-Patientinnen, hatten insgesamt, als Gruppe, einen höheren Mittelwert für

HCG als die Nicht-Carcinom-Patientinnen, aber der Korrelationskoeffizient zwischen Alter und HCG-Konzentration war für die Carcinom-Patientinnen nicht signifikant; das Ergebnis von Buckley u. Mitarb. konnte in der hier vorliegenden Arbeit für Mamma-Carcinom-Patientinnen nicht bestätigt werden. In wie weit nicht auch zwischen der HCG-Konzentration im Serum und dem Alter bei Mamma-Carcinom-Patientinnen eine Korrelation vorhanden ist (evtl. ähnlich der von Buckley u. a. gefundenen negativen Korrelation bei Darm-Carcinom-Patienten), ließe sich eventuell nachprüfen durch Untersuchungen einer viel größeren Zahl von Frauen.

Voraussetzungen für eine zukünftige, umfangreichere Untersuchung zum gleichen Thema müssen sein:

- Größere Patientinnen-Kollektive, um die Zahl derer zu vergrößern, die exakt bestimmbare Werte für die Serumparameter haben
- Größere Patientinnen-Kollektive, um überhaupt statistisch relevante Ergebnisse zu erzielen
- Verfeinerte Meßmethoden für die Bestimmung der Konzentrationen im Serum, um eine wirklichkeitsgetreuere Verteilung der Werte zu erhalten und von daher beurteilen zu können, besser als bisher, in wie fern statistische Berechnungsmethoden sinnvoll anwendbar sind, bzw. eine statistisch hinreichend gesicherte Aussage erlauben

vor allem:

- Gründliche klinische Untersuchung der Patientinnen und dadurch weitgehender Ausschluß möglicher anderer Einflüsse auf die Sekretion der Tumormarker als die gesuchten Mamma-Carcinome

VI) Zusammenfassung

Bei dem Versuch, zur Erkennung des Mamma-Ca Tumorantigene zu Hilfe zu nehmen, zeigten sich bei 74 Patientinnen mit Carcinom zusammenfassend folgende Ergebnisse:

Die Tumorantigene AFP, HCG und β -HCG konnten die in sie gesetzten Hoffnungen nicht erfüllen. Aufgrund der hier vorliegenden Untersuchung scheinen sie zur Erkennung von Patientinnen mit Mamma-Carcinom ungeeignet.

Ob eine Spezifität dieser Tumorantigene für Brustkrebs besteht, kann nur in weitaus umfangreicheren Untersuchungen, mit verfeinerten Meßmethoden zum möglichst exakten Nachweis der Antigene im Serum, sowie insbesondere unter vergleichbaren klinischen Bedingungen (= Ausschluß von Erkrankungen, die auch erhöhte Serumwerte für das jeweilige Tumorantigen bedingen können) untersucht werden und muß daher Gegenstand weiterer Arbeiten auf diesem Gebiet sein.

Zur Verlaufs-, bzw. "Erfolgs"-Kontrolle in der Behandlung des Mamma-Carcinoms, also im Rahmen der Tumornachsorge, sind Messungen der AFP-, HCG- und/oder β -HCG-Werte im Serum, falls sie vor Beginn der Therapie erhöht waren, allerdings durchaus geeignet.

VII) Literaturliste:

- (1) Abelev G.J.(1971):
"AFP in ontogenesis and its association
with malignant tumors"
Adv.Cancer Res.14,295(1971)
- (2) Andrien J.,Breart G.,Rodier B.,Robert F.E.:
"A propos de l'existence de l'AFP en dehors
de l'hépatome"
Presse méd.79,1596(1971)
- (3) Bagshawe K.D.:
"AFP as a tumor marker"
in: "AFP in Clinical Medicine"
(International Workshop Hannover 1977)
Weitzel H.K.,Schneider J.(Hrsg.)
Thieme-Verlag 1979
- (4) Bagshawe K.D.et al.:
"Pregnancy beta-1-glykoprotein and HCG in
serum of patients with trophoblastic and
non-trophoblastic tumors"
Eur.J.Cancer 14(12),1331-1335,Dec.'78
- (5) Dixon W.J.,Brown M.B.(Hrsg.):
"BMDP - 79"
Biomedical Computer Programs P - Series
University of California Press,Berkeley,
Los Angeles,London 1979
Benutzeranleitung des BMDP-Programmpakets,
S.403,725
- (6) Braunstein G.D.,Vaitukaitis J.L.,Carbone F.P.,
Ross G.T.:
"Ectopic production of HCG by neoplasms"
Ann.Intern.Med.78,39-45,1973
- (7) Buckley CH.et al.:
"An immunohistochemical study of the signifi-

- cance of HCG secretion by large bowel
adeno-carcinomata
 J.Clin.Pathol.632(4),368-372, April 1979
- (8) "Clinical use of AFP and HCG in testicu-
 lar tumors of germ-cell origin"(letter)
 Lancet 2(8098):1042, 11 Nov 78
- (9) Crosignani P.G.,Trojsi L.,Attanasio A.E.:
 "Value of HCG and HCS measurement in cli-
 nical practice"
 Obst.Gynec.,44,673-681(1974)
- (10) Franchimont P.:
 "Cancer related Antigens"
 Symposium held at Liège,3./4.5.1976
- (11) Franchimont P.:
 "Sécrétion normale et pathologique de la
 Somatotrophine et des Gonadotrophines
 Humaines"
 Masson&Cie.,1971
- (12) Franchimont P.,Zangerle P.F.,Nogareda J.,
Bury J.,Molter F.,Reuter A.M.,Hendrick J.C.,
Collette J.:
 "Simultaneous assays of cancer associated
 antigens in various neoplastic disorders"
 Cancer,38,2287-2295,1976
- (13) Gajdos A.:
 "L-alpha-foetoprotéine"
 Nouv.Presse méd. 2,987 (1973)
- (14) Gassner M.,Grob P.J.:
 "Pathognomon.Fetoproteinwerte bei Tumoren
 und in der Gravidität"
 Kurzbericht "Diagnostik" 5/75 S.201
- (15) Hattori et al.:
 "Ectopic production of HCG in malignant

- tumors"
- Cancer 42(5), Nov. 78, 2328-2333
- (16) Heuschmid C.:
"Mamma-Carcinom — ein Problemtumor"
- (17) Horne, Reid, Milne:
"Prognostic significance of inappropriate production of pregnancy proteins by breast cancers"
Lancet, 2, 279-282, 1976
- (18) Hull E.W., Carbone P.P., Moertel C.G., O'Connor G.T.:
"Serum AFP in the U.S.A."
Lancet, 1, 779, 1970
- (19) Immich H.:
"Medizinische Statistik"
Schattauer Verlag, 1974
- (20) Institut National des Radioéléments:
Anleitungsheft zur Hormonbestimmung durch Radioimmunoassay mit den kits des Institut National des Radioéléments
6220 Fleurus, Belgien
- (21) Lamerz, Fateh-Moghadam:
"Carcinofetale Antigene, I. AFP"
Klin. Wschr. 53, 147-169 (1975)
- (22) Lamerz R., Staehler G., Hiermeyer L., von Lieveni H.:
"Radioimmunologische Serumbestimmung von AFP bei Patienten mit Hoden-Tumoren"
aus: Urologe (A) 16(4): 213-218, Juli 1977
- (23) Lange FH:
"Serum-AFP and -HCG in the management of testicular tumors"
National Cancer Institute Monographs (49),
215-217, Dec. 1978

- (24) Laurence, Neville:
 "Foetal antigens and their role in the
 diagnosis and clinical management of
 human neoplasm: a review"
 British Journal of Cancer, 26, 335, 1972
- (25) Lehmann F.-G.:
 "Serologische Tumordiagnostik"
 aus "Internist" 16, 214-222 (1975)
- (26) Lehmann F.-G., Lehmann D.:
 "AFP in malignen Tumoren"
 Klin. Wschr. 52, 222 (1974)
- (27) Lux G., Belohlavek D., Koch H.:
 "Neue Aspekte und Methoden gastroentero-
 logischer Diagnostik"
 aus: "Fortschritte der Medizin" Nr. 16,
 Juni 1976, 921-980
- (28) McManus L.M., Naughton M.A., Martinez-Hernandez A.:
 "HCG in human neoplastic cells"
 Cancer Research, 36, 3476-3481
- (29) Massejeff R., Gilli J., Krebs B., Calluand C.,
 Bonet C.:
 "Evolution of AFP serum levels throughout
 life in humans and rats, and during preg-
 nancy in the rat"
 Ann. New York Acad. of Sciences, S. 17-28
- (30) Maugh Th.:
 "Fetal antigens : a biochemical assay for
 cancer?"
 Science 184, 147 (1974)
- (31) Mishell D.R. Jr., Wide L., Gemzell C.A.:
 "Immunologic determination of HCG in serum"
 J. Clin. Endocr. Metab., 23, 125-131 (1963)
- (32) Munoz J.R., Guillen G., Toribio F.P.:
 "AFP in hepatomas, neoplasmas and other ill-

- nesses"
- Lancet 1972,I.,850
- (33) Nørgaard-Pedersen B.:
 "Human AFP"
 Scandinavian Journal of Immunology,
 Suppl.No.4,1976
- (34) Redshaw M.R.,Jeffery F.H.,Niemann E.:
 "Validation of the AFI-assay for serum
 and amniotic fluid"
 (from HOECHST Pharmaceutical Research
 Laboratories,Milton Keynes,MK7 7AJ.,U.K.)
- (35) Rich S.et al.:
 "HCG and malignant mesothelioma"
 Cancer 43(4),1457-1462,April 1979
- (36) Rodeck C.H.,Campbell S.,Biswas S.:
 "Maternal plasma-AFP in normal and com-
 plicated pregnancies"
 British Journal of Obstetrics and Gynecology,
 Jan.1976,Vol.83,pp 24-32
- (37) Rosen S.W.,Weintraub B.D.,Vaitukaitis J.L.,
Sussman H.H.,Hershman J.M.,Muggia F.M.:
 "Placental proteins and their subunits as
 tumor markers"
 Annals of Internal Medicine,82,71-83
- (38) Ruolahti E.,Seppälä M.:
 "AFP in normal serum"
 Nature(London) New Biol.235,161(1972)
- (39) Ruolahti E.,Seppälä M.:
 "Demonstration of AFP in serum of healthy
 human adults"
 Int.J.Cancer 8,374(1971)

- (40) Ruoslahti E., Salaspuro M., Pihko H.,
Andersson L., Seppälä M.:
"Serum AFP: Diagnostic significance in
liver disease"
Brit. Med. Journal, 1974, 2, 527-529
- (41) Säuger F., Duval C., Fondimare A., Matray F.,
Büffe D.:
"Systematic analysis of AFP in 5000 sera"
Rev. Europ. Etud. clin. biol. 16, 471 (1971)
- (42) Schultz H. et al.:
"Serum AFP and HCG as markers for the
effect of postoperative radiation therapy
and/or chemotherapy in testicular cancer"
Cancer 42(5), 2182-2186, Nov. 1978
- (43) Seppälä M., Ranta T., Garoff L., Lindgren J.:
"α-FP in Obstetrics and Gynecology"
- (44) Sheth N.A., Sarniya J.N., Ranadive K.J.,
Sheth A.R.:
"Ectopic production of HCG by human breast
tumors"
Br. J. Cancer 30, 566-570, 1974
- (45) Thompson Dix et al.:
"Serial monitoring of serum AFP and HCG in
males with germ-cell-tumors"
Cancer 43(5), 1820-1829, May 1979
- (46) Tormey et al.:
"Biological markers in breast carcinom.
I. Incidence of abnormalities of CEA, HCG,
three polyamines and three minor nucleo-
sides"
Cancer, 35, 1095-1100, 1975

- (47) Tormey D.C., Waalkes T.P., Simon R.M.:
"Biological markers in breast carcinoma;
Clinical correlation with HCG"
Cancer 39,2391-2396

Lebenslauf:

- 26.Juni 1956 Geburt in Würzburg als erstes Kind von Frau Dr.Ingeborg-Iris Hornstein, geb. Jeßberger, Ärztin, und Herrn Dr.Otto Paul Hornstein, Arzt
- 1959 Umzug nach Bonn
- 1962 - 1966 Besuch der Kath.Volksschule in Bonn-Endenich
- 1966 Umzug nach Düsseldorf
- 1966 - 1968 Besuch der Anette v. Droste-Hülshoff-Schule in Düsseldorf-Benrath
- 1968 Umzug nach Erlangen
- 1968 - 1974 Besuch des Neusprachlichen Zweigs des Ohm-Gymnasiums in Erlangen
- 22.Juni 1974 Abitur am Ohm-Gymnasium in Erlangen
- 1975 - 1976 1.Studienjahr für Medizin an der Universität Bordeaux II
- 1976 - 1982 Studium der Medizin an der Universität Erlangen - Nürnberg
- 18.November 1982 Erfolgreicher Abschluß des Medizinstudiums an der Universität Erlangen-Nürnberg
- 16.August 1983 Beginn der Tätigkeit als Assistenzärztin am Kreiskrankenhaus Roth

